

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS.

Année 1942

THÈSE

N°

67

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DELZANT Olivier

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 1^{er} janvier 1911 à Paris

26 MARS 1942

RECHERCHES
SUR LES TYPES ET LA VIRULENCE
DU BACILLE TUBERCULEUX
DANS LE LUPUS

*Travail de la Clinique Dermatologique
de l'Hôpital Saint-Louis (Professeur H. Gougerot)
et du Laboratoire de la Tuberculose
de l'Institut Pasteur (Service du Professeur Saenz)*

Président : M. GOUGEROT, Professeur

P A R I S

LIBRAIRIE GENERALE DE DROIT ET DE JURISPRUDENCE

R. PICHON et R. DURAND-AUZIAS

20, Rue Soufflot, 20

1942

THÈSE POUR LE DOCTORAT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1942

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

DELZANT Olivier

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 1^{er} janvier 1911 à Paris

RECHERCHES
SUR LES TYPES ET LA VIRULENCE
DU BACILLE TUBERCULEUX
DANS LE LUPUS

*Travail de la Clinique Dermatologique
de l'Hôpital Saint-Louis (Professeur H. Gougerot)
et du Laboratoire de la Tuberculose
de l'Institut Pasteur (Service du Professeur Saenz)*

Président : M. GOUGEROT, Professeur

P A R I S

LIBRAIRIE GÉNÉRALE DE DROIT ET DE JURISPRUDENCE

R. PICHON et R. DURAND-AUZIAS

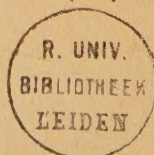
20, Rue Soufflot, 20

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	N...
Clinique médicale	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-RADOT
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.



Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.	N...
	HAZARD.
	DOGNON.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE . .	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY . .	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET . .	Bactériologie.
BOULIN . .	Pathologie médicale.
BROUET . .	Pathologie médicale.
BULLIARD . .	Histologie.
CACHERA . .	Pathologie médicale.
CORDIER . .	Anatomie.
COSTE . .	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE . .	Anatomie pathologique.
DELAY . .	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).	Physique.
DESOILLE . .	Médecine légale.
DIGONNET . .	Obstétrique.
DOGNON . .	Physique.
FEVRE . .	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD . .	Parasitologie.
GARCIN . .	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
DE GENNES . .	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD . .	Histologie.
HAGUENAU . .	Pathologie médicale.
HALPHEN . .	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON . .	Hygiène.
LACOMME . .	Obstétrique.
LANTUÉJOL . .	Obstétrique.
LAVIER . .	Parasitologie.
LELONG . .	Pathologie médicale.
LEMAIRE . .	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE . .	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
MARCHAL . .	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX . .	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET . .	Pathologie médicale.
MOUQUIN . .	Pathologie médicale.
PATEL . .	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD . .	Ophthalmologie.
RICHET . .	Physiologie.
SÈNÈQUE . .	Pathologie chirurgicale.
SICARD . .	Pathologie chirurgicale.
SOULIE . .	Pathologie médicale.
SUREAU . .	Obstétrique.
TURPIN . .	Pathologie médicale.
WILMOTH . .	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT . .	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN . .	Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER . .	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.
PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET . . .	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ . . .		GATELLIER .	
CHABROL . .		de GAUDART	
CHEVALLIER		d'ALLAINES	
LAROCHE (G.)		MOULONGUET	
LIAN		MOURE . . .	
MOREAU . .			
SÉZARY . .			
MM.			
ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.		
VIGNES . . .			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE
MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Dermatologique
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*avec toute ma reconnaissance pour ses
conseils et pour l'honneur qu'il m'a fait en
acceptant de présider cette thèse.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur A. SAENZ

Professeur à la Faculté de Médecine de Montevideo
Chef de service à l'Institut Pasteur

*avec toute ma reconnaissance pour l'amabilité
avec laquelle il m'a ouvert les portes de son
laboratoire et pour les conseils précieux qu'il
m'a donnés pour la rédaction de ce travail.
Qu'il trouve ici toute l'expression de ma
gratitude.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé SEZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*avec toute la reconnaissance que je lui dois
pour son enseignement et pour l'extrême
bienveillance qui a toujours été la sienne à
mon égard.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur LEVEUF

Membre de l'Académie de Chirurgie
Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile
Chirurgien de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur PASTEUR-VALLERY-RADOT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôpital Bichat

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur GUIMBELLOT

Chirurgien de l'Hôpital Boucicaut

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur LEVESQUE

Médecin de l'Hospice de la Salpêtrière

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur BODIN

Médecin honoraire des Hôpitaux de Paris

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur DEGOS

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Clément SIMON

Médecin de la Maison de Saint-Lazare

*Hommage de reconnaissance pour tout ce
qu'ils m'ont appris.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

- 1928 M. le Professeur BEZANÇON
— M. le Professeur GOSSET
1929 M. le Professeur BEAUDOIN

Externat

- 1930 M. le Professeur DELHET
— M. le Professeur LEVEUF
1931 M. le Docteur MAY
1932 M. le Professeur agrégé SÉZARY
1933 M. le Professeur PASTEUR-VALLÉRY-RADOT
1934 M. le Docteur LESNÉ
1935 M. le Professeur BRINDEAU

Internat

- 1936 M. le Professeur agrégé SÉZARY
1937 M. le Docteur GUIMBELLOT
1938 M. le Professeur GOUGEROT
— M. le Professeur CROUZON (*in memoriam*)
— M. le Docteur LEVESQUE
1939 M. le Docteur MAY
1940 M. le Docteur BOLDIN
1941 M. le Docteur GRENET
— M. le Docteur TZANCK
1942 M. le Docteur DEGOS

À MES AUTRES MAÎTRES

Monsieur le Professeur Agrégé SOULIÉ
Messieurs les Docteurs DÉROT, ALBEAUX-FERNET
C. LAUNAY, R. CLÉMENT
Médecins des Hôpitaux

Messieurs les Docteurs GÉRARD-MARCHAND, PADOVANI
Chirurgiens des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs
J. MEYER, P. BLUM, MAURIC, DELAFONTAINE
CHRISTOPHE, R. PERROT, J. BOUSSER,
BOYER, DELORT, GARNIER, BRALEZ,
CANETTI, J. LEMAIRE
A M^{lle} le Docteur GAUTHERON

A MES COLLÈGUES

A MES AMIS

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur Marc TIFFENEAU

Membre de l'Académie de Médecine

Doyen honoraire

Professeur de Pharmacologie

Monsieur le Professeur Roger LEROUX

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mademoiselle le Professeur Agrégé GAUTHIER-VILLARS

Monsieur le Professeur Agrégé DELARUE

Messieurs les Docteurs

BUSSER, THIÉBAUT, BOLGERT

DUPERRAT, OFFRET

HISTORIQUE

Il paraît vain de faire actuellement un travail sur l'étiologie du lupus vulgaire. La nature tuberculeuse de cette affection est démontrée depuis longtemps déjà, et admise sans discussion par tous les auteurs.

Peu de temps après la découverte du bacille tuberculeux par Robert KOCH, CORNIL et LELOIR, en 1883, mirent en évidence pour la première fois le bacille de KOCH dans une série de coupes de douze lupus ; en même temps, ils montrèrent la rareté du bacille dans cette tuberculose spéciale. La même année, PFEIFFER, DOUTRELEPONT, SUCHARD, KRAUSSE retrouvaient le bacille de KOCH à l'examen direct du tissu lupique. Enfin KOCH réussissait la culture de son bacille par ensemencement d'un fragment de lupus de la joue d'un enfant.

La première inoculation expérimentale était réussie par Max SEHULLER dans la trachée du lapin, à partir de bacilles provenant d'une culture d'une biopsie de lupus.

Ainsi la preuve formelle de la nature tuberculeuse du lupus de WILLAN était faite. Cependant, les dermatologistes, frappés par l'évolution toute spéciale de cette tuberculose cutanée, qui reste souvent localisée, recherchèrent s'il ne fallait pas attribuer cette particularité à des caractères spéciaux du bacille tuberculeux ou à une variété spéciale de bacille.

Au Congrès de la Tuberculose de Londres de 1901, KOCH et SCHUTZ montrèrent l'existence d'un bacille

tuberculeux bovin, différent du bacille humain, et conclurent que ce bacille bovin n'était pas pathogène pour l'homme. Quelques années plus tard, en 1908, au Congrès de Washington, KOCH reconnut le pouvoir pathogène du bacille bovin pour l'homme, mais pensait qu'il ne donnait qu'une tuberculose bénigne.

De là à penser que le bacille bovin, peu pathogène pour l'homme, était la cause du lupus : tuberculose ayant peu de tendance à se généraliser, il n'y avait qu'un pas à franchir. Ceci fut fait, et le rôle réciproque joué par le bacille humain et le bacille bovin, dans l'étiologie du lupus, a été l'objet de nombreuses recherches dans la plupart des pays, mais surtout en Angleterre et en Allemagne. Ce n'est que ces toutes dernières années que de pareilles recherches ont été entreprises en France.

Dès 1907, Stanley GRIFFITH et la Commission Anglaise sur la Tuberculose humaine, commencèrent leurs recherches, et les continuèrent sans arrêt jusqu'en 1932. Au total, 250 biopsies de lupus, provenant de 188 lupiques, furent examinées. Des souches isolées, soit à partir du cobaye, soit directement par ensemencement, les auteurs obtinrent 91 souches eugoniques et 92 souches dysgoniques bovines ; dans 5 cas, ils isolèrent des souches atypiques, dont 4 humaines dysgoniques et une bovine légèrement eugonique. Le premier, GRIFFITH montra que la plus grande partie des souches isolées ne provoquaient, inoculées au cobaye par voie sous-cutanée, qu'une tuberculose à évolution prolongée, ou même une tuberculose localisée au point d'inoculation et aux ganglions satellites. Quels que soient les

animaux employés, lapins, veaux, chèvres, singes, GRIFFITH retrouve pour chacun les mêmes lésions allant d'une tuberculose aiguë généralisée à une tuberculose régressive limitée au point d'inoculation et aux ganglions satellites. GRIFFITH, devant cette proportion de 63 % de souches atténuées, émet l'hypothèse « que c'est « le séjour dans la peau qui amène la modification de « la virulence, car il est à supposer que les foyers « lupiques initiaux sont produits par des bacilles de « virulence normale ». Ces changements, observés dans les propriétés pathogènes du bacille tuberculeux, durant son séjour dans les lésions lupiques, ne sont pas dégénératifs, mais sont dus à une adaptation du bacille tuberculeux aux conditions de la peau, dont nous ignorons la nature, mais qui sont différentes de celles des autres organes.

En même temps que les travaux anglais, et parallèlement à eux, de nombreux travaux furent entrepris en Allemagne, sous l'impulsion de Robert KOCH et de la Commission de la Tuberculose du Reich, pour déterminer le rôle joué respectivement par le bacille humain et le bacille bovin dans l'étiologie du lupus vulgaire. Signalons les travaux de WEBER et de TAUTE, en 1907, ceux de BURCHARDT en 1909 ; le premier travail important en date est celui de ROTHE et BIEROTTE, en 1912. Ces auteurs, sur 28 souches lupiques, isolées à partir du cobaye, trouvèrent 23 souches humaines, 4 souches bovines ; dans un cas enfin, ils purent obtenir, chez le même malade, deux souches différentes provenant de divers points du corps, une souche humaine et une bovine. Au cours de ces inoculations, les auteurs n'obtinrent souvent

qu'une tuberculose localisée ; ils pensent pouvoir l'attribuer à la pauvreté en bacilles du matériel, puisque par passages successifs, ils ont pu obtenir une tuberculose aiguë généralisée du cobaye.

En 1916, BIEROTTE rapporta 10 nouveaux résultats d'identification de souches lupiques, à savoir 9 souches de type humain et 1 de type bovin. Dans l'ensemble de leurs travaux, le pourcentage est de 86,49 % de souches à type humain et seulement 13,51 % de souches à type bovin.

De 1920 à 1921, KIRCHNER, au cours de ses recherches à l'Institut Robert-Koch, a pu isoler 23 souches de bacilles de 35 cas de lupus examinés, 11 souches de type humain, soit 47,83 %, et 12 souches de type bovin, soit 51,17 %. Une grande partie de ces bacilles sont atténués. Aucune des causes envisagées, durée d'évolution, traitement suivi, ne permettent à l'auteur de trouver des raisons à cette atténuation de la virulence des bacilles en cause. La seule donnée étiologique sur laquelle insiste l'auteur, est la plus grande fréquence de l'infection bovine dans la seconde enfance, 7 bovins contre 2 humains, alors que, dans la première enfance et à l'âge adulte, prédomine l'infection humaine. Le métier, le lieu de résidence, ne semblent avoir aucune influence sur la nature du germe en cause.

La même année, Lydia RABINOWITSCH, sur 18 souches issues de lupus tuberculeux, trouve 12 souches humaines, 3 souches bovines, et 3 souches inclassables atypiques, tant en croissance qu'en virulence.

LEDERMAN, en 1930, consacre à cette question du bacille tuberculeux dans le lupus un travail très docu-

menté, portant sur le matériel de la clinique dermatologique de Breslau. Dans 61 cas de lupus examinés, il a isolé 55 bacilles du type humain, soit 90 % et 6 bacilles de type bovin, soit 10 %. En se basant sur l'inoculation faite au cobaye, l'auteur a l'impression qu'il s'agit, dans la plupart des cas, de germes atténués. Au point de vue clinique, l'auteur n'a constaté aucune différence entre les lupus dus au bacille humain et ceux dus au bacille bovin.

WICHMANN, sur 17 lupus étudiés, isola 5 fois le type humain et 3 fois le type bovin.

STURZ, en 1933, rapporte 21 cas de lupus provenant de la clinique dermatologique de Kiel. Dans 7 cas, il isola des souches présentant les caractères du bacille humain, dans 8 cas des souches présentant les caractères du bacille bovin, dans un cas, chez le même malade, il put isoler deux souches provenant de foyers différents, une souche humaine et une souche bovine ; enfin, dans 5 cas, il lui fut impossible de déterminer la nature de la souche bacillaire en cause. Recherchant comment se comportent les malades vis-à-vis de la tuberculine humaine et de la tuberculine bovine, l'auteur ne constate aucune différence et quelle que soit la nature du bacille à l'origine du lupus, le comportement est le même vis-à-vis de ces deux tuberculines ; il n'y a pas de réaction spécifique.

P. W. SCHMIDT publie, en 1935, les résultats de ses recherches. Il obtient les souches lupiques directement par ensemencement sur milieu de LÖWENSTEIN. Comme le bacille bovin pousse plus difficilement sur ce milieu, il emploie conjointement le bouillon à l'œuf de Bes-

REDKA, ou le milieu de PÉTRAGNANI, l'un et l'autre sans addition de glycérine. Il ne semble exister aucun rapport entre le procédé de culture, dont les résultats dépendent de la teneur en bacilles du fragment examiné, et la durée d'évolution du lupus. Sur 52 couches isolées, l'auteur obtint 10 % de souches de type bovin.

Dans de nombreuses publications, Bruno LANGE rapporte le résultat de ses travaux, poursuivis d'une façon régulière de 1922 à 1935, sur le lupus. Cette étude porte sur 62 lupus, dont la grande majorité proviennent de la clinique dermatologique de Kiel. Il a isolé 31 fois des bacilles de type humain, 29 fois des bacilles de type bovin et 2 fois une infection mixte, humaine et bovine, provenant du même malade. L'auteur insiste sur la grande fréquence des souches atténuées, qui représentent 70 % des souches examinées. Il admet que cette atténuation est acquise, c'est-à-dire que le lupus n'est pas dû à des races de bacilles peu virulentes, mais qu'elle se produit au cours de l'évolution de la maladie et que la peau y joue un rôle important. Il fait jouer un rôle important également, pour expliquer cette atténuation de la virulence, à des différences de résistance individuelle des sujets atteints, et à des qualités individuelles des souches bacillaires, comme le montrent les modifications de la virulence des souches au cours de cultures en série. En fait, il ne s'agit là que d'hypothèses, et les causes exactes de cette atténuation de la virulence des bacilles isolés, à partir du lupus, restent encore bien imprécises, au dire de cet auteur. Il ne trouve du reste aucun parallélisme entre la virulence des souches bacillaires et la gravité de la maladie. Cette

conclusion est analogue à celle déjà émise par tous les autres auteurs s'étant occupés de la question.

Le dernier travail en date, dans la littérature allemande, est celui de FUNK, en 1936. Sur un total de 83 lupus examinés, il a isolé 65 bacilles humains, soit 78,4 %, et 18 bacilles bovins, soit 21,6 %. Proportionnellement, le pourcentage de bacilles bovins paraît beaucoup plus élevé dans l'enfance et dans l'adolescence que plus tard, 44,4 % contre 21,6 % sur le total. 80 % des souches isolées sont atténuées ; l'auteur ne peut établir de relation entre la virulence et l'évolution clinique de la tuberculose cutanée. Il admet, à la suite de GRIF-FITH et d'autres, le rôle probable de la peau comme facteur principal de l'atténuation de la virulence des bacilles, mais fait entrer en jeu un facteur biologique propre à certains bacilles. « S'agit-il là d'une propriété « constante des bacilles se retrouvant dans l'organisme « humain ou d'un phénomène apparaissant seulement « au cours de l'expérimentation ? » ajoute l'auteur en parlant de l'atténuation des bacilles.

Au Danemark, les premières recherches en date sur ce sujet, sont celles d'ANDERSEN et FÖNSS, en 1921. Elles portent sur 23 souches isolées à partir de 29 lupus, 3 bovines de virulence normale, 18 humaines, soit 72 %, dont 9 se montrent pleinement virulentes, 9 atténuées et enfin 4 souches humaines atypiques par leur virulence vis-à-vis des animaux de laboratoire. Quelle que soit l'origine du lupus, les réactions à la tuberculine du malade sont les mêmes, que l'on emploie la tuberculine humaine ou la tuberculine bovine. L'auteur conclut ses travaux de la façon suivante : « Il n'y a aucune diffé-

« rence entre l'infection humaine et l'infection bovine.
« Pour le lupus vulgaire, il n'y a donc en pratique qu'un
« bacille tuberculeux ; du point de vue clinique, peu
« importe si le microbe pathogène est un bacille humain
« ou bovin ; toutefois, l'infection bovine donne autant
« de tableaux cliniques graves qu'une infection humaine,
« ne, et autant de tableaux légers ».

En 1936, JENSEN et ses collaborateurs ont isolé 35 souches à partir de lupus, 19 humaines, soit 54,3 %, 12 bovines, soit 34,3 % et 4 souches atypiques, soit 11,4 %. Dans la plupart des cas, il s'agissait de souches atténuées, 30 sur 35, soit 85,7 %. Les souches bovines sont si peu virulentes pour le lapin que l'on peut se demander si ces souches ne représentent pas un stade intermédiaire entre le type humain et le type bovin, mais il s'agit bien d'une atténuation, car ces souches sont également presque avirulentes pour le cobaye. Pour conclure, les auteurs pensent qu'au Danemark, le lupus est une maladie due dans la grande majorité des cas, au bacille bovin ; c'est à la plus grande fréquence du lupus dans la population rurale que dans la population des villes qu'ils attribuent ce fait.

En Norvège, HOLLAND et DAMBOLT se sont occupés de cette question.

En 1924, HOLLAND rapporte 41 cas de tuberculose cutanée, dont 33 lupus, parmi lesquels il a pu isoler 30 souches de type humain, 2 souches de type bovin et 1 souche atypique humaine, très virulente pour le cobaye. Dans la plupart des cas, la tuberculose expérimentale du cobaye fut bénigne ; l'auteur attribue ce fait, soit au petit nombre de bacilles contenu dans le matériel

examiné, soit à l'atténuation de la virulence de ces bacilles, soit même aux deux causes associées. Il ne trouve aucune corrélation entre l'évolution clinique et la gravité de la tuberculose provoquée chez le cobaye. Les réactions tuberculiniques, étudiées par l'auteur, ne permettent pas de différencier les souches humaines des souches bovines, quel que soit le bacille en cause, les malades réagissent de la même façon à la tuberculine humaine ou bovine.

En 1939, DAMBOLT publie 36 cas de lupus examinés, tous dus au bacille humain. Il attribue la rareté de la tuberculose bovine chez l'homme, en Norvège, à la rareté de la tuberculose du bétail dans ce pays.

Tels sont les principaux travaux publiés à l'étranger sur cette question ; cependant, nous trouvons éparses dans la littérature étrangère, quelques publications sur ce sujet.

GOSIO et VIVALDI rapportent au Congrès International contre la Tuberculose, tenu à Rome en 1912, le résultat de leurs recherches sur le rôle respectif joué par le bacille humain et le bacille bovin dans l'étiologie de la tuberculose humaine. 122 processus tuberculeux furent examinés et, en particulier, 11 cas de lupus de la face, qui sont tous dus au bacille humain.

VAN KRIEKEN, aux Pays-Bas, en 1937, a isolé de 27 cas de lupus, 18 fois des bacilles humains, soit 78 %, et 5 fois des bacilles bovins, soit 22 % des cas. Cliniquement, il n'a pas pu déterminer de différence entre le lupus d'origine humaine et ceux d'origine bovine ; de même, quel que soit le type de bacille envisagé, les

réponses des malades à la tuberculine humaine et bovine sont les mêmes.

KAMIENSKI, en Pologne, sur 18 cas de lupus, a pu isoler 10 fois des bacilles de type humain, soit 55,5 %, une fois un bacille bovin, soit 5,5 % ; 4 fois, le type du bacille ne put être précisé ; il s'agissait probablement d'un bacille bovin de faible virulence. Dans un dernier cas enfin, quoique l'inoculation au cobaye fût positive, on ne put isoler des cultures pures à partir du cobaye ; il devait s'agir là aussi d'une souche bovine de faible virulence, presque avirulente. L'auteur conclut à la fréquence des souches bovines de faible virulence.

Citons, au Japon, le travail d'AKIYAMA, mais plus important est le travail de YAMAZAKI portant sur 80 cas de tuberculose cutanée, dont 12 lupus. Parmi ceux-ci, il a isolé 11 fois des bacilles humains et une fois un bacille bovin. Cette très faible proportion de bacilles bovins se retrouve dans l'ensemble des travaux japonais publiés jusqu'à présent, puisque, outre le travail de YAMAZAKI, la nature du bacille tuberculeux fut recherchée dans 19 cas de lupus, et les auteurs ont isolé 18 fois du bacille humain et une fois du bacille bovin. Il faut attribuer, probablement, ce faible pourcentage de bacille bovin, à l'origine du lupus et de la tuberculose cutanée à la rareté de la tuberculose des bovidés au Japon, et peut-être aussi à l'absence de consommation de lait cru par la population japonaise. Sur les 12 lupus dont il a isolé des souches bacillaires, YAMAZAKI a obtenu 8 atténués, mais il n'existe aucun parallélisme entre la virulence des souches de bacille et la gravité de la maladie.

En Amérique du Nord, tant au Canada qu'aux Etats-Unis, signalons les noms de PARK et KRUMVIEDE, de PRICE. Ces auteurs rapportent chacun, au cours de leurs études sur le rôle du bacille humain et bovin dans la tuberculose humaine, un cas de lupus dû au bacille humain, et un cas dû à un bacille bovin (PRICE).

NICOLAU et BLUMENTAL, en Roumanie, ont isolé 6 fois des bacilles de type humain de 8 lupus examinés. Il s'agissait le plus souvent de souches atténuées. En outre, ces auteurs ont mis en évidence, dans un cas de lupus, un bacille tuberculeux du type aviaire.

En France, peu d'auteurs, jusqu'à présent, se sont occupés de la question de la nature et de la virulence du bacille tuberculeux dans le lupus vulgaire.

BRUNET, en 1912 et 1915, dans deux mémoires consacrés à l'étude de différentes formes de tuberculose humaine, rapporte 11 cas de lupus, tous dus au bacille humain. De ces 11 souches isolées, 9 étaient de virulence normale et 2 étaient atténuées. L'auteur n'attribue pas cette atténuation au séjour des bacilles dans la peau, car il existe des observations de bacilles ayant séjourné longtemps dans la peau sans perdre de leur virulence, mais à « un effet d'allergie ».

Plus récents sont les travaux de GERNEZ, CRAMPON et BRETON, de l'Ecole de Lille. Sur 50 cas de lupus, ils ont pu isoler 23 souches bacillaires, 19 souches eugoniques humaines, 4 souches dysgoniques, une franchement de type bovin et 3 mal définissables, franchement dysgoniques sur les milieux de culture habituels, mais non pathogènes pour le lapin, les auteurs les considèrent comme des souches humaines dysgoniques. La plupart

des souches isolées sont peu virulentes pour les cobayes, chez lesquels elles provoquent une tuberculose d'allure évolutive lente, avec des lésions très discrètes à l'autopsie. Le bacille bovin joue donc un rôle très effacé dans l'étiologie de la tuberculose humaine, mais manifeste une virulence analogue à celle du bacille humain.

Dans deux mémoires, F. BLOCH et M. DUCOURTIOUX ont examiné 40 lésions cutanées présumées tuberculeuses, dont 10 lupus vulgaires. Parmi ces lupus, ils isolèrent 9 souches de bacilles, 8 humaines et 1 bovine, 5 de virulence normale, 4 humaines et 1 bovine, 4 de virulence atténuée, mais ayant toutefois conservé un certain pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire. De l'étude de ces différents cas, les auteurs ne constatent aucune relation entre l'ancienneté des lésions et le degré d'atténuation de la virulence des bacilles. Le séjour prolongé des bacilles dans la peau ne provoque pas forcément leur atténuation. Ainsi, jusqu'à présent, l'étude bactériologique du lupus vulgaire a permis aux différents auteurs français d'isoler 42 souches bacillaires dont 2 souches bovines, soit 4,7 %, pourcentage assez faible.

Enfin, depuis 1937, M. SAENZ et ses collaborateurs, BROCARD, CANETTI et URQUIJO, ont étudié le rôle joué par le bacille bovin dans l'étiologie du lupus vulgaire. Dans une série de communications faites avec CANETTI à la Société de Biologie, M. SAENZ a identifié 2 bacilles bovins sur 24 souches isolées et une fois une souche humaine dysgonique (SAENZ, URQUIJO et CANETTI). Simultanément, ils ont étudié la virulence des souches isolées, et sur 19 souches isolées, ils trouvent 17 souches atténuées, soit une proportion de 73 %.

Ce court rappel des travaux français et étrangers montre qu'il existe des variations sensibles dans les statistiques dressées sur les différents types de bacilles, suivant qu'il s'agit d'un pays où la tuberculose des bovidés est fréquente ou non, et suivant l'habitude par la population d'absorber le lait cru. De ces travaux, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Dans la littérature mondiale, jusqu'à ce jour, les différents auteurs ont rapporté 933 cas de lupus vulgaire dans lesquels ils ont pu isoler et étudier le bacille tuberculeux.

2° On a pu isoler ainsi 673 souches de bacilles de type humain, 227 souches de bacilles de type bovin, soit 24,4 %, enfin dans 29 cas, le bacille ne put être déterminé d'une façon certaine, ou fut considéré comme atypique humain. Dans 4 cas, il fut possible, chez le même malade, d'identifier 2 souches de bacilles, une humaine et une bovine.

3° Le pourcentage de bacilles bovins isolés varie suivant les pays et pour le même pays, suivant les régions. Presque nul en Norvège, peu élevé en France, il est, par contre, très important en Angleterre, 50 %. En Allemagne, ce pourcentage varie suivant les régions d'où provient le matériel examiné ; très peu élevé par endroits, il est, au contraire, très élevé dans d'autres, près de 50 % des cas.

4° La plupart des auteurs ont constaté une diminution de la virulence chez nombre de souches étudiées. Ils n'ont pu constater de relations entre les données cliniques et l'atténuation de virulence constatée.

PAYS	Auteurs	Nombre de cas	Humains	Bovins	Atypiques
ALLEMAGNE	Weber et Taute, 1907	1	1	0	
	Burchardt, 1909	1	1	0	
	Rothe et Bierotte, 1912	28	23 + 1 mixte H et B	4	
	Bierotte, 1916	10	9	1	
	Rabinovitsh, 1922	18	12	3	3
	Kirchner, 1922	23	11	12	
	Ledermann, 1930	61	55	6	
	Wichmann	8	5	3	
	Zieler, 1933	38	34	4	
	Sturz, 1933	20	7 + 1 mixte H et B	8	4
	Hamel, 1934	52	46	6	
	P. W. Schmidt, 1935	52	46	6	
	Bruno Lange, 1936	62	31 + 2 mixte H et B	29	
	Funk, 1936	83	65	18	
ANGLETERRE	S. Griffith, 1932	188	91	92	5
DANEMARK	Fönss et Andersen, 1920-1921	29	18	3	8
	K. A. Jensen et J. Frimodt-Møller, 1936	35	19	12	4
FRANCE	Burnet, 1915	10	10	0	
	Gernez, Cramp on et Breton, 1938	23	19	1	3
	Bloch et Ducourtieux, 1940	9	8	1	
	Saenz et Canetti	24	22	2	
ITALIE	Gosio, 1912	10	10	0	
JAPON	Auteurs Japonais	19	18	1	
	Yamazaki, 1935	12	11	1	
NORVÈGE	Holland, 1924	33	30	2	1
	Dambolt, 1939	36	36	0	
PAYS-BAS	Van Kriken, 1937	23	18	5	1
POLOGNE	Kamienski, 1939	16	10	6	
ROUMANIE	Nicolau et Blumental	6	6	0	
AMER. NORD		2	1	1	
TOTAL.....		932	873 plus 4 mixtes H et B	227	29

PREMIERE PARTIE

ISOLEMENT DES SOUCHES LUPIQUES

Après les importants travaux, effectués surtout à l'étranger, il nous a paru intéressant de reprendre l'étude bactériologique du LUPUS VULGAIRE pour préciser le rôle joué en France, respectivement par le bacille tuberculeux humain et le bacille bovin dans son étiologie, et surtout pour apprécier la virulence du bacille vis-à-vis des animaux de laboratoire, cherchant à expliquer ainsi l'allure clinique et évolutive de la maladie.

Nous voulons remercier ici M. le Professeur GUGEROT, MM. les Docteurs TZANCK et TOURAINE, médecins de l'Hôpital Saint-Louis, qui ont bien voulu nous fournir le matériel sur lequel porte notre travail.

Nous n'aurions pu le poursuivre avec la rigueur scientifique voulue sans le concours bienveillant et la haute expérience de M. le Professeur A. SAENZ, chef de service à l'Institut Pasteur, qui nous a ouvert les portes de son laboratoire, et sans l'aide très précieuse de ses collaborateurs, M. CANETTI et M^{lle} FAURY.

Toutes les identifications de souches dont nous pourrons faire état aujourd'hui, et tous les titrages de virulence de ces souches bacillaires ont été pratiqués sous sa direction. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer, ainsi qu'à ses assistants, toute notre gratitude pour leur concours si précieux.

*
**

Avant d'entreprendre l'étude technique de l'identification des souches, il est indispensable de situer la position actuelle des microbiologistes devant ce problème de base. Les types bacillaires humains et bovins sont-ils suffisamment tranchés pour que la constatation d'un de ces types permette d'attribuer sans risque d'erreur à l'étiologie humaine ou bovine l'affection en cause ?

Après que Théobald SMITH eut entrevu et décrit les principaux caractères différentiels des deux souches, R. KOCH et SCHUTZ, au Congrès de Londres de 1901, avaient distingué nettement le bacille humain du bacille bovin, affirmant de façon péremptoire que le germe bovin est aussi inoffensif pour l'homme que le bacille humain l'est pour les bovidés.

Actuellement, la très grande majorité des bactériologistes et des phthisiologues considèrent que les germes de la tuberculose humaine et ceux de la tuberculose bovine présentent des caractères biologiques si différents qu'on doit les considérer comme deux types distincts, et que loin d'être inoffensif pour l'homme, le bacille bovin est aussi pathogène que le bacille humain, et est cause d'affections aussi graves.

Cependant, certains auteurs, comme Lydia RABINOWITSCH, Row, considèrent le type humain et le type bovin comme des variations d'un seul même type. MALM prétend que les différences morphologiques et culturelles dépendent de l'adaptation des bacilles à l'organisme dans lequel ils vivent. Cette théorie de l'adaptation qui s'appuie sur des arguments peu convaincants, a été prise à partie par MUNRO (1933).

En fait, les cas se sont multipliés où l'étude bactériologique de lésions très anciennes, évoluant depuis 20 et 30 ans a mis en évidence du bacille bovin avec tous ses caractères, et le rôle du bacille bovin dans l'étiologie de la tuberculose humaine est admis maintenant sans discussion.

CHAPITRE PREMIER

METHODES D'ISOLEMENT

Nos recherches ont été commencées en Novembre 1937 et se sont poursuivies jusqu'en 1941. Elles ont porté sur 96 biopsies de lupiques, provenant de 80 lupus, prélevées chez des sujets de tout âge, de tout sexe, de conditions sociales variées, citadins ou campagnards. Certains cas purent être examinés plusieurs fois, l'intervalle séparant la première biopsie de la dernière étant de plusieurs mois, voire plusieurs années. Parmi les cas dont nous faisons état, 24 ont déjà été publiés dans des communications antérieures par MM. SAENZ, BROCARD, CANETTI et URQUIJO.

Nous décrirons, tout d'abord, succinctement, la technique employée pour isoler les souches bacillaires, avant d'étudier les résultats obtenus.

La biopsie prélevée avec les soins d'aseptie habituels, est finement broyée dans un mortier stérile, le plus rapidement possible après son prélèvement, et diluée dans 2 ou 3 cc. de liquide de Sauton au 1/4. Un tiers est utilisé pour l'ensemencement direct, si toutefois les dimensions de la biopsie le permettent ; le reste, et dans les cas de biopsie trop peu importante, la totalité, est inoculé à parties égales, par voie sous-cutanée, dans la cuisse de deux ou trois cobayes.

Ensemencement

Nous avons employé, pour la culture directe, le milieu à l'œuf-asparagine vert malachite glycérimé à 3 %, c'est-à-dire ayant une quantité de glycérine moindre que le milieu de LÆWENSTEIN habituel, à 6 %, qui peut, dans certains cas, nuire au développement même du bacille humain et des milieux non glycérimés. Ces derniers sont indispensables, surtout quand on a quelques raisons de penser que le bacille bovin peut être en cause. En pratique, on se sert de 6 tubes, 4 glycérimés et 2 non glycérimés.

Etant donné la pauvreté en bacilles du matériel à examiner, nous l'avons, tout d'abord, ensemencé directement, sans aucune préparation, sur les tubes de culture. La grande proportion de résultats négatifs, et la fréquence des surinfections, nous ont fait modifier notre technique. Dans une seconde partie de nos recherches, nous avons ensemencé dans chaque tube une goutte du produit finement broyé dilué dans 1 cm³ de Sauton au 1/4. De ces tubes ainsi ensemencés, on prélève une anse de l'eau de condensation que l'on ensemence dans un nouveau tube de culture et sans recharger le fil de platine, on ensemence un nouveau tube.

Enfin, dans la dernière période de nos recherches, nous avons employé la méthode préconisée par MM. SAENZ et COSTIL, qui permet d'éliminer les germes saprophytes associés. Le produit à examiner est broyé à sec avec une petite quantité de sable stérilisé, et l'on ajoute de l'eau stérilisée en quantité variable suivant

la consistance du mélange. On prend 2 cc. de cette émulsion que l'on traite ensuite par un volume égal d'acide sulfurique à 15 % pendant 20 à 30 minutes. On introduit quelques gouttes de tournesol (réactif indicateur) et on neutralise avec une solution de soude à 30 % jusqu'au virage au lilas, limite de neutralité, correspondant à un pH de 6,8 à 7,2. On ensemence ensuite à raison de 0,5 cm³ par tube.

C'est cette dernière technique qui nous a donné le plus grand pourcentage de résultats positifs.

Lorsque l'on peut ainsi isoler directement la souche en cause, un premier examen des cultures ainsi obtenues permet déjà d'identifier la souche de bacilles d'après leurs caractères culturels différents :

Le bacille humain apparaît en moyenne entre 11 et 29 jours. En raison de la facilité avec laquelle elles se développent « in vitro », GRIFFITH les a dénommées « *cultures eugoniques* ». Dès leur apparition, ces colonies sont sèches, rugueuses, à contours irréguliers, légèrement pigmentées en jaune. Au fur et à mesure de leur séjour à l'étuve, elles augmentent de volume et après quelques semaines, elles atteignent leurs dimensions définitives, c'est-à-dire 8 à 12 mm. de diamètre et 2 à 4 mm. de hauteur ; elles ont alors une forme caractéristique de chou-fleur et sont parfois pigmentées en rouge-jaunâtre. Cet aspect sec, rugueux, poudré, caractéristique du bacille, est toujours conservé, d'où le nom de colonies « *R* » (*rough*).

Le bacille bovin a des cultures primaires d'aspect tout différent. L'apparition des colonies est beaucoup plus tardive, entre 30 et 70 jours. Les colonies, en

nombre restreint, ne se développent souvent pas sur tous les tubes. Au début, elles sont très petites, visibles seulement à la loupe, rondes, transparentes. Elles n'atteignent leurs dimensions définitives qu'après plusieurs semaines d'étuve durant lesquelles elles se développent très lentement. Elles dépassent rarement 3 à 4 mm. de diamètre. Elles se présentent le plus souvent à l'état isolé, sous forme hémisphérique, à bords réguliers, parfaitement rondes, blanc nacré ; elles sont humides, brillantes et lisses, d'où le nom de variété « *S* » (smooth). En raison de leur difficulté à s'adapter dans les milieux « *in vitro* », GRIFFITH les a dénommées « cultures dysgoniques ».

Inoculation

Simultanément à la culture directe, et dans les cas où le matériel à examiner est insuffisant pour permettre les deux recherches simultanées, nous procédons alors de préférence à l'inoculation au cobaye de la biopsie, à la dose de 1 cm³, par voie intra-musculaire dans les muscles de la patte. Au bout d'un temps variable, les cobayes sont sacrifiés, ou pour hâter l'identification de la souche en cause, on pratique une biopsie ganglionnaire avec toute l'aseptie nécessaire. Les organes atteints : les ganglions hypertrophiés, la rate surtout, sont prélevés, broyés dans un mortier stérile, avec du sérum physiologique et divisés en deux parties.

L'une ne subit aucune préparation et sera ensemencée sur les divers milieux de culture, et si besoin est,

pourra servir à être inoculée à 2 cobayes, réalisant ainsi un premier passage.

L'autre est traitée suivant la méthode de MM. SAENZ et COSTIL, etensemencée sur les divers milieux.

C'est à partir de ces souches, ainsi isolées, soit par culture directe, soit par culture provenant du cobaye, que seront pratiquées les différentes recherches permettant d'identifier d'une façon certaine la souche ainsi isolée, et d'en titrer la virulence.

Nous insisterons sur un point de technique très important. Les cobayes inoculés doivent être suivis soigneusement et périodiquement, tous les quinze jours, au moyen d'intra-dermo-réactions effectuées avec 1/10 de cc. de tuberculine brute diluée au 1/10, de façon à éprouver leur sensibilité tuberculinique.

Les résultats de l'inoculation directe des produits à examiner sont des plus variables.

Dans quelques cas on obtient, en quelques semaines, une tuberculose généralisée du cobaye, comme en témoignent les protocoles d'expérience qui suivent.

Lupus 10 inoculé le 3 juin 1938 à 2 cobayes.

Cobaye 70/3. Réaction nécrotique à la tuberculine le 4 juillet. Sacrifié 40 jours après. Autopsie : abcès au point d'inoculation ; les ganglions inguinaux internes et lombaires sont hypertrophiés et caséifiés, rate de taille normale, avec quelques granulations. Frottis : bacilles acido-résistants, longs et granuleux, isolés ou en amas.

Cobaye 70/17. Réaction papuleuse à la tuberculine le 4 juillet. Mort 38 jours après. Autopsie : ganglions

satellites hypertrophiés et caséux. Tuberculose généralisée très avancée.

Lupus 26 inoculé le 18 octobre à 3 cobayes.

Cobaye C/28. Réactions à la tuberculine papuleuse le 7 novembre ; nécrotique le 19 décembre. Sacrifié 86 jours après. Autopsie : ganglions satellites hypertrophiés et caséux, foie et rate bourrés de lésions tuberculeuses, lésions discrètes sur les poumons.

Cobaye C/29. Réactions nécrotiques à la tuberculine, le 7 novembre et le 19 décembre. Mort 20 jours après. Autopsie : ganglions satellites hypertrophiés et caséux, rate et foie avec un énorme placard de pneumonie chronique.

Cobaye C/30. Réaction nécrotique à la tuberculine le 7 novembre. Sacrifié 20 jours après. Autopsie : ganglions satellites inguinaux et lombaires hypertrophiés et caséux, rate hypertrophiée parsemée de granulations, quelques lésions à la surface du foie et sur les poumons.

Lupus 29 inoculé à 2 cobayes le 2 novembre 1938.

Cobaye B/11. Réaction papuleuse à la tuberculine le 28 novembre. Sacrifié 57 jours après. Autopsie : ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; foie et rate avec de nombreuses granulations, lésions restreintes sur les poumons.

Cobaye B/63. Réaction nécrotique à la tuberculine le 28 novembre. Mort 73 jours après. Autopsie : petit abcès au point d'inoculation, ganglions satellites hypertrophiés et caséux, rate parsemée de nodules ; rien sur les poumons.

Lupus 36.

Cobaye C/89 inoculé le 21 novembre 1938.

Intra-dermo le 19 décembre : réaction nécrotique. Biopsie du ganglion poplité hypertrophié, de la taille d'un petit pois pour ensemencement (ganglion caséeux). On ensemence le pus caséeux directement et après traitement par l'acide sulfurique à 10 %. Le 20 janvier 1939, cultures positives sur les tubes ensemencés directement.

Mort le 16 mars 1939. Autopsie : abcès au point d'inoculation, ganglion inguinal externe gros comme une lentille, caséifié, ganglions lombaires caséifiés, rate à peine hypertrophiée sans granulations, foie dégénéré, pneumococcie surajoutée.

Cobaye C/51 inoculé le 21 novembre 1938. Mort le 25 novembre 1938. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose : pneumococcie.

Lupus 61. Inoculation de la biopsie broyée à 3 cobayes le 23 juin 1939.

Cobaye A/54. Intra-dermo à la tuberculine le 3 août 1939 : réaction nécrotique. Mort le 12 janvier 1940 (6 mois 1/2). Autopsie : Toute la région inoculée est transformée en un magma caséeux, rate très hypertrophiée avec granulations ; quelques très rares granulations isolées sur les poumons.

Cobaye 2/55. Intra-dermo à la tuberculine douteuse. Mort le 29 décembre 1939. Autopsie : gros abcès inguinal gauche, ganglions inguinaux internes et externes et lombaires gauches hypertrophiés et caséeux, tuberculose généralisée étendue sur le foie, la rate et les poumons.

Cobaye A/56. Mort le 3 août 1939. Autopsie : pas d'abcès, ganglions satellites hypertrophiés et

caséeux, rate prise, 3 granulations sur les poumons.

Lupus 63. Biopsie broyée, additionnée de liquide de Sauton au 1/4 et inoculée à 2 cobayes le 3 juillet 1939.

Cobaye A/61. Intra-dermo à la tuberculine le 3 août 1939 : papule hémorragique. Mort le 20 novembre 1939. Autopsie : abcès au point d'inoculation, ganglions satellites hypertrophiés et caséeux, lésions de tuberculose généralisée dans le foie, la rate et les poumons.

Cobaye A/67. Intra-dermo à la tuberculine le 3 août 1939 : papule hémorragique.

Le 14 août 1939, biopsie d'un ganglion inguinal externe de la grosseur d'un flageolet et caséifié ; ensemencement. Le 5 septembre, colonies innombrables sur tous les tubes. Mort le 11 septembre 1939. Autopsie : lésions sur le foie, la rate et les poumons ; les ganglions axillaires et inguinaux des deux côtés sont hypertrophiés et caséeux ; les ganglions trachéo-bronchiques simplement hypertrophiés sans caséification.

A l'opposé, chez un très grand nombre d'animaux, les lésions restent purement locales, sans généralisation viscérale. Il s'agit, le plus souvent, d'une simple adénopathie satellite avec ou sans caséification. Sans la notion préalable d'une allergie fortement positive, ces lésions auraient pu passer inaperçues. Ce sont ces lésions minimales qui expliquent la fréquence des résultats négatifs chez les anciens auteurs et la difficulté avec laquelle ils parvenaient à isoler les souches lupiques.

Les cobayes infectés par de telles souches restent toujours dans un état de santé parfaite et ne montrant

jamais de lésions de tuberculose généralisée. Toute l'activité pathogène de ces souches se limite exclusivement à un petit abcès local, d'ailleurs souvent inconstant et surtout à une hypertrophie modérée des ganglions satellites, avec ou sans caséification.

Une fois les cobayes devenus allergiques, on peut, pour hâter l'isolement de la souche, pratiquer avec les précautions d'usage une biopsie d'un des ganglions satellites du point d'inoculation, qui est ensuite ensemençé sur les milieux habituels, soit directement, soit après traitement à l'acide sulfurique, suivant la technique de MM. SAENZ et COSTIL. Sinon, on attend que l'allergie soit parvenue à son acmé, ce qui demande un temps variable.

Nous rapportons ici quelques-unes des expériences dans lesquelles nous avons obtenu uniquement des lésions strictement localisées :

Lupus 2. Biopsie broyée et inoculée à 3 cobayes le 9 novembre 1937.

Cobaye A/63. Mort le 18 novembre 1937. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Cobaye A/64. Intra-dermo à la tuberculine : douteuse le 1^{er} décembre, papuleuse le 18 décembre, nécrotique le 5 février 1938.

Le 21 février, prélèvement d'un ganglion, caséifié pour ensemençement sur milieu de Loewenstein. Le 9 mars, apparition de petites colonies. Sacrifié le 21 mai 1938, 6 mois 1/2 après. Autopsie : cicatrice de la biopsie guérie, ganglions inguinaux externes hypertrophiés (petits pois) avec point de caséification, ganglions lombaires hyper-

trophés (grain de blé) non caséux ; aucune lésion viscérale.

Cobaye A/65. Intra-dermo à la tuberculine : douteuse le 1^{er} décembre, papuleuse le 18 décembre, nécrotique le 5 février et le 13 mai, papuleuse le 21 juin. Sacrifié mourant le 21 juillet 1938, 8 mois 1/2 après. Autopsie : petit abcès au point d'inoculation, ganglions inguinaux externes et lombaires correspondants hypertrophiés (petits pois), non caséux ; aucune lésion viscérale.

Le pus de l'abcès estensemencé directement sur milieu de Loewenstein avec et sans glycérine, les ganglions lombaires sont broyés et traités 10 minutes par l'acide sulfurique à 10 % etensemencés sur 6 tubes de Loewenstein, 3 avec glycérine, et 3 sans.

Frottis du pus : quelques bacilles acido-résistants longs et granuleux. Le 9 août, cultures de type humain sur tous les tubes avec glycérine, que ce soit ceux après ensemencement direct, ou ceux après traitement par l'acide sulfurique.

Lupus 3. Une première biopsie est broyée et inoculée à 3 cobayes le 9 novembre 1937.

Cobaye A/70. Intra-dermo à la tuberculine : papule avec nécrose centrale le 1^{er} décembre. Réaction identique le 18 décembre 1937. Sacrifié le 20 décembre 1937. Autopsie : hypertrophie des ganglions lombaires et inguinaux externes du côté correspondant (petit pois) ; le reste de l'examen est négatif. Prélèvement du ganglion lombaire pour ensemencement sur milieu de Loewenstein. Le 4 janvier 1938, cultures abondantes d'aspect humain.

Cobaye A/71. Intra-dermo à la tuberculine : papule avec nécrose centrale le 1^{er} et le 18 décembre, papule le 3 février et le 21 avril 1938. Sacrifié le 29 avril 1938. Autopsie : très bon état général, pas d'abcès au point d'inoculation, ganglions inguinaux normaux, légère hypertrophie des ganglions lombaires, pas de lésions viscérales. Prélèvement et ensemencement après traitement par l'acide sulfurique à 5 % pendant quelques minutes, séparément de la rate et des ganglions lombaires, cultures restées stériles le 27 mai 1938.

Cobaye A/72. Intra-dermo à la tuberculine : papule le 1^{er}, le 18 décembre 1937, le 3 mars, le 21 avril et le 5 mai 1938. Sacrifié le 16 mai 1938. Autopsie : un ganglion lombaire hypertrophié de la taille d'un petit pois, mais non caséux. Ensemencement séparé de la rate et du ganglion. Les tubes ensemencés avec le ganglion permettent d'isoler une souche de bacilles humains.

Une deuxième biopsie est inoculée à 2 cobayes le 23 mai 1938.

Cobaye C/38. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 13 juin 1938, papuleuse les 27 juin, 26 juillet, 8 septembre 1938. Le 11 juillet, on pratique une biopsie d'un ganglion inguinal externe légèrement hypertrophié (grain de millet) et d'un ganglion inguinal interne (petite lentille) caséux ; sur le frottis du caseum, on ne voit pas de bacilles acido-résistants. Ensemencement le 27 juillet sur tubes de Lœwenstein, apparition de colonies blanches irrégulières et polymorphes. Sur tubes non glycélinés, colonies beaucoup plus petites. Sur tubes de Lœwenstein, après traitement à l'acide sulfurique, colonies non pigmentées. Sacrifié le 29 novembre 1938, 6 mois après l'inoculation. Autopsie :

très petit ganglion lombaire gauche, viscères normaux, aucune trace de biopsie.

Cobaye C/37. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 13 juin, papuleuse les 27 juin, 26 juillet et 8 septembre 1938, 6 mois après. Autopsie : cobaye indemne de toutes lésions suspectes.

Lupus 7. Biopsie broyée additionnée de sérum physiologique et inoculée à 2 cobayes le 9 mai 1938.

Cobaye D/30. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 13 juin et 4 juillet, douteuse le 26 juillet, papuleuse les 8 septembre et 6 octobre, période anteallergique de 43 jours. Sacrifié le 7 octobre 1938. Autopsie : très légère hypertrophie des ganglions lombaires correspondants ; le reste de l'examen est absolument normal. On prélève un ganglion lombaire et inguinal pour ensemencement, directement et après traitement à l'acide sulfurique à 10 %, sur 16 tubes. Le 25 octobre, 18 jours après, cultures de type humain sur tous les tubes traités par l'acide sulfurique ; sur les tubes ensemencés directement, les cultures sont encore négatives le 25 octobre, apparition de quelques colonies le 30. Sur les milieux sans glycérine, cultures négatives le 25 octobre, colonies petites le 2 novembre, comme le sont les colonies de bacille humain sur les milieux sans glycérine.

Cobaye D/31. Intra-dermo à la tuberculine : toutes négatives. Sacrifié le 9 septembre. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Lupus 11. Biopsie broyée et inoculée directement à 3 cobayes le 3 juin 1938.

Cobaye 70/19. Mort le 13 juin 1938. Autopsie : petit

abcès au point d'inoculation, hypertrophie des ganglions lombaires. Frottis du pus : pas de bacilles acido-résistants.

Cobaye 70/23. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 13 juin et 4 juillet, papuleuse le 26 juillet, nécrotique le 8 septembre, papuleuse à nouveau les 3 novembre et 30 janvier 1939, nécrotique le 6 mars 1939. Mort le 13 septembre 1939, 465 jours après l'inoculation. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Cobaye 70/27. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 13 juin 1938. Mort le 4 juillet 1938. Autopsie : hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires correspondants, sans caséification. Prélèvement aseptique pour ensemencement. Frottis : pas de bacilles acido-résistants. Le 20 juillet, cultures abondantes d'aspect humain.

Lupus 17. Une première biopsie est inoculée après broyage par voie sous-cutanée à 2 cobayes, le 9 septembre 1938.

Cobaye A/14. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 7 octobre et le 3 novembre (période ante-allergique de 57 jours), nécrotique les 28 novembre et 19 décembre 1938, papuleuse le 6 mars 1939. Biopsie des ganglions inguinaux internes et externes le 30 décembre. Le 14 janvier, développement de nombreuses colonies d'aspect humain. Sacrifié le 21 juin 1939. Autopsie : cobaye en excellent état général, un ganglion lombaire légèrement hypertrophié non caséux, aucune autre lésion suspecte.

Cobaye A/15. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 7 octobre, nécrotique le 3 novembre, hémorragique le 28 novembre, papuleuse le 19 décembre

1938. Mort le 3 janvier 1939. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Une deuxième biopsie est inoculée directement à 2 cobayes le 20 janvier 1939.

Cobaye A/35. Intra-dermo à la tuberculine : hémorragique le 6 mars 1939.

Cobaye A/36. Intra-dermo à la tuberculine : hémorragique le 6 mars 1939. Sacrifié le 21 juin. Autopsie : cobaye en très bon état général, ganglion inguinal interne hypertrophié et caséux ; le ganglion lombaire correspondant est seulement hypertrophié ; le reste de l'examen est négatif. On prélève le ganglion inguinal externe pour ensemencement direct : nombreuses colonies du type humain, le lombaire pour ensemencement après traitement à l'acide sulfurique : abondantes colonies de type humain.

Lupus 18. La biopsie broyée et additionnée de 4 cc. de sérum physiologique est inoculée à 3 cobayes le 16 septembre 1938.

Cobaye D/87. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse les 7 novembre et 19 décembre 1938. Sacrifié le 27 mars 1939. Autopsie : légère adénopathie satellite sans caséification.

Cobaye D/88. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 7 novembre 1938. Mort le 4 février 1939. Autopsie : légère hypertrophie du ganglion inguinal interne.

Cobaye D/89. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 7 novembre 1938. Mort le 22 décembre 1938. Autopsie : indemne de toute lésion tuberculeuse.

Lupus 27. La biopsie broyée est inoculée directement à 2 cobayes le 20 janvier.

Cobaye C/78. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse les 9 et 21 février, nécrotique le 6 mars 1939. Sacrifié le 25 avril 1939. Autopsie : légère hypertrophie des ganglions correspondants sans caséification.

Cobaye C/85. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 9 février, nécrotique le 21 février 1939. Mort le 3 mars 1939. Autopsie : légère adénopathie, ganglions inguinaux internes et lombaires légèrement hypertrophiés, non caséux. Prélèvement des ganglions pour ensemencement, cultures de type humain le 23 mars 1939.

Une deuxième biopsie est inoculée après broyage et addition de liquide de Sauton au 1/4 le 18 novembre 1940.

Cobaye 4765. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 10 décembre, négative le 23 décembre 1940 (cobaye malade). Mort le 26 décembre 1940. Autopsie : ganglion satellite inguinal interne légèrement hypertrophié (lentille) avec quelques points de caséification, absolument rien dans le reste ; cobaye mort de pleurésie et de péritonite à pneumocoques.

Cobaye 5846. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 10 décembre, avec centre nécrotique le 23 décembre 1940, nécrotique le 8 janvier 1941. Sacrifié le 18 janvier 1941. Autopsie : abcès au point d'inoculation, ganglions satellites inguinaux légèrement hypertrophiés, ganglions lombaires hypertrophiés et caséux, grosses lésions tuberculeuses de la rate, quelques nodules sur le foie, adénopathie trachéo-bronchique, granulations dis-

séminées sur les poumons. *Il s'agit vraisemblablement d'une contamination spontanée du cobaye.*

Lupus 42. Inoculation directe d'un fragment de lupus émulsionné dans le liquide de Sauton au 1/4 à 4 cobayes le 30 janvier 1939.

Cobaye A/16. Mort le 14 février 1939. Autopsie : pleurésie à pneumocoques.

Cobaye A/19. Mort le 6 février 1939. Autopsie : abcès au point d'inoculation.

Cobaye A/20. Mort le 2 février 1939. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Cobaye A/11. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 9 et 21 février 1939. Mort le 7 mars 1939. Autopsie : rien au point de vue tuberculose. On prélève cependant un ganglion satellite du point d'inoculation pour ensemencement, cultures de type humain le 23 mars 1939.

Lupus 49. Inoculation directe de la biopsie, après addition de 4 cc. de liquide Sauton, à 3 cobayes le 10 mars 1939.

Cobaye B/40. Intra-dermo à la tuberculine : nécrotique le 21 avril 1939. Sacrifié le 21 avril 1939. Autopsie : hypertrophie des ganglions correspondants sans caséification, reste de l'examen normal.

Cobaye B/41. Intra-dermo à la tuberculine : nécrotique le 21 avril 1939, nécrotique le 5 janvier 1940. Mort le 25 janvier 1940. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Cobaye B/42. Intra-dermo à la tuberculine : nécrotique le 21 avril 1939. Mort le 25 février 1940. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Lupus 73. Inoculation directe de la biopsie à 2 cobayes le 2 décembre 1940.

Cobaye D/80. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse avec centre nécrotique le 8 janvier 1941. Biopsie du ganglion poplité correspondant, hypertrophié et caséifié, le 10 janvier 1941. On le traite 1/4 d'heure par l'acide sulfurique à 10 % et on l'ensemence sur 4 tubes du milieu habituel. 16 jours après, le 26 janvier, colonies sur tous les tubes ensemencés. Mort le 27 janvier 1941. Autopsie : 2 petits ganglions lombaires légèrement hypertrophiés (grain de millet), rien dans le reste.

Cobaye D/81. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 8 janvier, nécrotique le 28 février 1941. Sacrifié le 19 février 1941. Autopsie : petit abcès au point d'inoculation, ganglions satellites hypertrophiés et caséeux, 2 petites granulations sur la rate, par ailleurs d'aspect normal.

Ainsi que nous le voyons par la lecture des protocoles d'expérience que nous venons de rapporter, bien souvent les lésions de tuberculose obtenues chez le cobaye par l'inoculation directe d'un fragment de lupus se réduisent à une simple adénopathie peu volumineuse, caséreuse ou non, des ganglions satellites du point d'inoculation, sans aucune autre lésion viscérale.

Nous pouvons affirmer que cette légère adénopathie, non caséreuse, est bien une manifestation de la maladie du cobaye, et la seule, puisque la culture sur milieu de LÆWENSTEIN a permis d'isoler une souche de bacilles de ces ganglions. C'est ainsi que dans les cas 3, 7, 11, 27, 42, nous avons isolé la souche lupique.

On pourrait, d'autre part, nous objecter qu'il s'agit là d'une lésion au début, et non pas la seule et unique manifestation de la maladie transmise au cobaye. Mais nous voyons, par exemple, dans le cas 3, que l'un des cobayes sacrifié au bout de 40 jours, présente à l'autopsie des lésions aussi localisées sans atteintes viscérales que 2 autres cobayes inoculés le même jour et sacrifiés 4 et 5 mois plus tard. Il en est de même dans le cas 11 où 3 cobayes sont inoculés le même jour ; l'un meurt 10 jours après l'inoculation, avec, à l'autopsie, un abcès local accompagné d'une hypertrophie des ganglions satellites, l'autre meurt un mois après l'inoculation, avec uniquement à l'autopsie un abcès local accompagné d'une hypertrophie sans caséification des ganglions satellites, ganglions que l'ensemencement a montré être tuberculeux ; le troisième cobaye, enfin, meurt 465 jours après l'inoculation, ne montrant aucune lésion suspecte de tuberculose. Cependant, comme ce cobaye réagissait à l'injection intra-dermique de tuberculine, on peut admettre qu'il aura guéri de l'infection tuberculeuse présentée à un moment donné.

Ces quelques exemples montrent toute l'importance de cette notion relativement nouvelle, sur laquelle a déjà insisté notre maître, M. A. SAENZ et CANETTI, à savoir l'existence de lésions minimales strictement localisées au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye, lésions que l'on voit surtout dans les tuberculoses externes et, en particulier, dans le lupus vulgaire. Parallèlement à cette notion de tuberculose localisée, il faut insister sur l'importance et la nécessité de la recherche de l'allergie cutanée des cobayes en expérience.

En effet, nous avons constaté que chez un grand nombre d'animaux, on assistait à l'apparition de réactions positives à la tuberculine, au bout d'un temps plus ou moins long. Sur cette simple constatation, nous avons considéré ces inoculations comme positives, alors qu'à l'autopsie de ces animaux, plusieurs mois après l'inoculation, on ne constatait aucune lésion tuberculeuse importante, mais seulement une très légère hypertrophie des ganglions satellites dont la culture mettait en évidence des boules tuberculeuses.

Cette période anteallergique, variable avec les différents animaux, dure en moyenne de 40 à 45 jours, avec, comme chiffres extrêmes, 20 et 103 jours.

Si nous considérons maintenant l'ensemble de nos résultats, nous voyons que sur 98 biopsies de lupus examinées au cours de ces recherches, nous avons pu isoler 62 fois une souche bacillaire ; tenant compte que plusieurs lupus ont été examinés plusieurs fois, nous avons en tout examiné 81 lupus, avec 58 résultats positifs, soit une proportion de résultats positifs de 72 %.

Pour isoler le bacille tuberculeux, l'inoculation au cobaye se montre supérieure à l'ensemencement direct du produit à examiner. Dans 56 cas où nous avons eu recours simultanément aux deux procédés, alors que l'inoculation au cobaye nous a donné 39 résultats positifs, soit une proportion de 69 %, l'ensemencement direct ne nous a donné que 19 résultats positifs, soit une proportion de 34 %. Ce n'est que dans trois cas que l'ensemencement direct de la biopsie nous a permis d'isoler une souche de bacilles, alors que les cultures à partir de ganglions légèrement hypertrophiés sont restées négatives.

tives. Malgré ces quelques résultats négatifs des cultures, on ne peut pas dire résultats négatifs de l'inoculation, puisque ces cobayes réagissaient positivement à la tuberculine, cette méthode se montre très nettement supérieure et plus sensible que l'ensemencement direct pour isoler une souche bacillaire à partir d'une lésion lupique, en ayant soin toutefois de suivre les animaux en expérience au moyen d'intra-dermo-réactions à la tuberculine.

CHAPITRE II

IDENTIFICATION DES GERMES

Jusqu'à présent, nous n'avons eu en vue que les problèmes soulevés par l'isolement des souches lupiques à partir des biopsies examinées. Dans ce second chapitre, nous chercherons à mettre en lumière le rôle joué par le bacille bovin dans l'étiologie du lupus vulgaire.

L'aspect des cultures isolées, soit directement par culture à partir de la biopsie examinée, soit après inoculation au cobaye, permet déjà, dans une certaine mesure, de reconnaître les différences profondes opposant bacilles humains et bacilles bovins. Apparition rapide des colonies de bacilles humains, plus lente des colonies de bacilles bovins ; croissance facile eugonique pour les premières, difficile dysgonique pour les dernières ; cultures rugueuses, sèches, mamelonnées, pigmentées, difficilement émulsionnables dans le premier cas, lisses, humides, petites, non pigmentées, décolorant le milieu facilement émulsionnable dans le second.

En pratique, la confirmation du diagnostic sera faite de la façon suivante :

1° par le réensemencement d'une culture primaire sur pomme de terre glycélinée, où le bacille humain fournit une culture eugonique, qui se développe facilement en deux ou trois semaines, conservant l'aspect « R » primitif, alors que le bacille bovin fournit, après

plusieurs semaines d'étuve, une culture dysgonique qui se développe très lentement et très difficilement en conservant l'aspect primitif.

2° par l'inoculation au lapin. Cet animal, peu sensible au bacille humain est, au contraire, très réceptif au bacille bovin. Inoculé à la dose de un millième de milligramme par voie intra-veineuse, le bacille humain ne provoque que des lésions viscérales minimales et susceptibles de guérir ; par contre, à la même dose, le bacille bovin détermine un amaigrissement rapide et entraîne la mort presque toujours avant la huitième semaine. L'autopsie fait la preuve d'une tuberculose miliaire diffuse.

Cette méthode, d'une grande fidélité, a été employée chaque fois que les caractères de la culture faisaient soupçonner une souche bovine. Les résultats qu'elle fournit sont malheureusement tardifs, entre la quatrième et la huitième semaine en moyenne, lorsque la mort de l'animal permet de mettre en évidence des lésions de tuberculose généralisée. Aussi avons-nous toujours utilisé simultanément la technique préconisée par M. A. BOQUET et confirmée par les travaux de MM. T. DE SANC-TIS MONALDI et G. NATALI, et MM. A. SAENZ et D. MOREL-FATIO.

Ces auteurs ont montré que l'inoculation de faibles doses (1/100^e ou 1/1000^e de mmg.) de bacilles bovins de virulence normale par voie sous-occipitale détermine régulièrement chez le lapin une paralysie progressive qui débute au cours du troisième septenaire, et qui se termine toujours par la mort quelques jours plus tard, avec, à l'autopsie, des lésions manifestes de méningite

tuberculeuse. Dans la grande majorité des cas, l'inoculation de bacilles humains par le même procédé, et à la même dose, ne produit aucun trouble. Cependant, certaines souches sont susceptibles de provoquer une méningite mortelle, mais en général, la période d'incubation et l'évolution de la maladie sont beaucoup plus longues, s'échelonnent sur des semaines (2 à 3 mois).

Nous avons procédé de la façon suivante. Dès l'apparition des colonies sur le milieu de culture, elles sont prélevées, dissociées à sec dans un petit mortier stérile, et mises en solution dans du sérum physiologique, de manière à obtenir une émulsion contenant environ 1/1000^e de mmg. par cm³ (apprécier par le degré d'opacité du milieu). L'émulsion ainsi préparée pour chaque souche servit à inoculer par voie sous-occipitale deux lapins par souche. Tous les animaux ainsi traités moururent de méningite tuberculeuse vers le quinzième jour. A l'autopsie, ils présentèrent une congestion intense des méninges, localisée surtout à la base du cerveau, où presque toujours on trouvait un semis de granulations en grains de semoule, de la grosseur d'une tête d'épingle, avec présence de bacilles acido-résistants à l'examen direct.

Nous rapportons maintenant les protocoles des expériences dans lesquelles les caractères de la première culture permettaient de soupçonner la présence de bacille bovin, bacille qui fut identifié ensuite par la méthode que nous venons d'indiquer.

Lupus 15. Biopsie broyée et inoculée directement à 2 cobayes le 4 juillet 1938.

Cobaye C/5. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse les 26 juillet et 17 août 1938. Le 17 août, biopsie du ganglion inguinal externe droit hypertrophié et caséifié, le caséum est directementensemencé sur 2 tubes, le ganglion broyé et traité par l'acide sulfurique à 10 %, est ensemencé sur 6 tubes. Le 14 septembre 1938, culture d'aspect bovin sur tous les tubes. Sacrifié le 7 novembre 1938. Autopsie : abcès caséeux au point d'inoculation, ganglions correspondants hypertrophiés et caséeux, pas de lésions viscérales, prélèvement d'un ganglion pour ensemencement.

Cobaye C/6. Intra-dermo à la tuberculine : négative le 26 juillet ; papuleuse les 17 août et 8 septembre 1938. Sacrifié en parfaite santé le 18 octobre 1938. Autopsie : ganglion inguinal externe hypertrophié, mais non caséeux, légère hypertrophie du ganglion lombaire correspondant ; le reste de l'examen est négatif.

Repiquage sur pomme de terre glycerinée, le 25 septembre : culture dysgonique et aspect lisse dès le premier passage.

Le 26 septembre 1938, on prend une des cultures primaires sur milieu de Löwenstein âgée de 36 jours, dont on prélève quelques colonies d'aspect bovin, qu'on émulsionne dans une petite quantité d'eau physiologique, à raison de 1/100^e de mmg. par 1/2 cm³. On inocule 3 lapins par voie intra-veineuse et 2 lapins par voie sous-occipitale.

Lapin H/63. Mort le 9 décembre 1938. Autopsie : hypertrophie légère des poumons, atteints de lésions de broncho-pneumonie massive bilatérale, caséification plus marquée sur les bords postérieurs, une granulation sur le rein gauche, foie et rate d'aspect normal.

Lapin A/57. Mort le 31 octobre 1938. Autopsie : granulie généralisée, avec granulations sur le foie, la rate, les reins ; poumons peu hypertrophiés.

Lapin A/59. Sacrifié le 19 décembre 1938. Autopsie : pas d'hypertrophie de poumons, quelques granulations éparses.

Lapin A/61. Reçoit $1/2 \text{ cm}^3$, soit environ $1/100^\circ$ de mmg. par voie sous-occipitale le 26 septembre 1938. Mort le 1^{er} octobre 1938.

Lapin A/62. Reçoit $1/2 \text{ cm}^3$, soit environ $1/100^\circ$ de mmg. par voie sous-occipitale le 26 septembre 1938. Mort le 30 septembre 1938.

On ne peut tenir compte de ces inoculations par voie sous-occipitale, les animaux étant morts trop précocement. Aussi, le 19 octobre 1938, fait-on une émulsion contenant $1/100^\circ$ et $1/10^\circ$ de mmg. par cm^3 d'eau physiologique, que l'on inocule à 5 lapins par voie sous-occipitale.

Lapin 52/92. Reçoit $1/10^\circ$ de mmg. N'a jamais présenté de paralysies. Mort le 15 novembre 1938. Autopsie : cerveau absolument normal, sans granulations.

Lapin 70/39. Reçoit $1/10^\circ$ de mmg. Paralysie du train postérieur le 16 novembre 1938. Mort le 18 novembre. Autopsie : cerveau légèrement œdémateux, sans granulations ; le reste de l'examen est négatif.

Lapin 70/55. Reçoit $1/100^\circ$ de mmg. Mort le 31 octobre 1938.

Lapin 70/35. Reçoit 1/100^e de mmg. Mort le 24 octobre 1938.

Lapin 70/37. Reçoit 1/100^e de mmg. Paralyse du train postérieur le 24 novembre 1938. Mort le 27 novembre 1938. Autopsie : cerveau paraissant normal sans œdème, ni congestion, ni granulations ; rien dans les viscères.

Lupus 23. Biopsie broyée inoculée directement à 2 cobayes le 7 octobre 1938.

Cobaye C/35. Intra-dermo à la tuberculine : papule avec centre nécrotique le 7 novembre 1938. Mort le 25 janvier 1939. Autopsie : ganglions inguinaux internes hypertrophiés (noisette caséuse), lésions identiques des ganglions lombaires, lésions disséminées sur le foie, la rate, les poumons. Ensemencement direct du pus dilué ; le reste est inoculé directement à 2 cobayes.

Cobaye C/36. Intra-dermo à la tuberculine : nécrotique le 7 novembre 1938. Mort le 19 décembre 1938. Autopsie : ganglions satellites hypertrophiés et caséux, nombreuses granulations sur le foie, la rate et les poumons : tuberculose généralisée.

Ensemencement le 21 janvier 1939 (52 jours) toutes petites colonies en gouttelettes de rosée, transparentes, visibles seulement à la loupe ; aspect bovin caractéristique.

Premier passage. On inocule à 3 cobayes le pus provenant du cobaye C/35, le 25 janvier 1939.

Cobaye A/6. Mort le 10 mars 1939. Autopsie : ganglions satellites hypertrophiés et caséux, foie, rate et poumons parsemés de nodules : tuberculose généralisée. Prélèvement d'un fragment de

rate pour ensemencement le 3 mai 1939, culture d'aspect bovin.

Cobaye A/7. Mort le 13 février 1939. Autopsie : petit abcès, ganglions satellites pris, rien dans le reste.

Cobaye A/8. Mort le 11 février 1939. Autopsie : pneumonie aiguë, rien de tuberculeux.

Le 23 janvier 1939, on prélève 3 colonies sur une culture sur milieu de Lœwenstein âgée de 34 jours, dont il est fait des émulsions contenant environ $1/100^e$ de mmg par $1/2$ cm³. On inocule 2 lapins par voie veineuse et 3 lapins par voie sous-occipitale.

Lapin A/31. $1/100^e$ de mmg. par voie veineuse. Mort le 14 février. Autopsie : poumons parsemés de granulations d'un blanc nacré. Mort probablement de maladie intercurrente.

Lapin A/32. $1/100^e$ de mmg. par voie veineuse. Mort le 13 février 1939. Autopsie : poumons parsemés de lésions ponctiformes, pasteurellose.

Lapin A/30. $1/100^e$ de mmg. par voie sous-occipitale. Mort pendant la nuit.

Lapin A/28. $1/100^e$ de mmg. par voie sous-occipitale. Le 31 janvier, commencement de parésie ; le 2 février, paralysie complète. Mort le 6 février. Autopsie : cerveau congestionné, quelques granulations. Frottis abondant, bacilles acido-résistants.

Lapin A/29. $1/100^e$ de mmg. par voie sous-occipitale. Paralysie le 1^{er} février, mort le 6 février. Autopsie : cerveau congestionné, nombreuses granulations. Frottis, bacilles acido-résistants très abondants.

Lupus 39. Biopsie broyée et inoculée à 3 cobayes le 14 janvier 1939.

Cobaye 1/84. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 30 janvier et 9 février, papuleuse le 21 février 1939. Mort le 21 mars 1939. Autopsie : abcès au point d'inoculation, ganglions satellites hypertrophiés et caséeux, lésions sur le foie, la rate et les poumons.

Prélèvement d'un fragment de ganglion et de rate pour ensemencement : apparition de très petites colonies blanches sur les milieux non glycélinés.

Cobaye 27/63. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 30 janvier et 9 février, nécrotique le 21 février 1939.

Le 25 avril 1939, prélèvement des ganglions inguinaux internes et externes caséeux pour ensemencement. Mort le 16 mai 1939. Autopsie : tuberculose généralisée.

Cobaye C/49. Mort le 22 janvier 1939. Autopsie : pleurésie hémorragique.

Cobaye 27/43. Inoculé le 14 janvier 1939 avec le liquide de Sauton contenant du tissu lupique pulvérulent. Intra-dermo à la tuberculine : négative les 30 janvier et 9 février 1939, papuleuse le 21 février 1939. Mort le 8 mai 1939. Autopsie : chancre d'inoculation, ganglions satellites hypertrophiés et caséeux, lésions de tuberculose disséminées sur le foie, la rate et les poumons.

Le 9 mai, ensemencement d'un fragment de ganglion et de rate, apparition de colonies de type dysgonique le 6 juin 1939.

Le 9 juin 1939, on prend une culture âgée de 37 jours, ayant un aspect bovin dysgonique typi-

que, dont on fait une émulsion dans du sérum physiologique à la dose de 1/100^e de mmg. par cm³, que l'on inocule à 4 lapins, 2 par voie veineuse, 2 par voie sous-occipitale.

Lapin C/77. Reçoit 1/10^e de mmg. par voie veineuse.

Mort le 27 juin 1939. Autopsie : lapin maigre et cachectique, lésions de granulie aiguë généralisée aux deux poumons ; rate et foie hypertrophiés.

Lapin C/79. Reçoit 1/100^e de mmg. par voie veineuse.

Sacrifié mourant, avec une paralysie du train postérieur, probablement par cysticérose. Autopsie : rien au point de vue tuberculose.

Lapin C/80. Reçoit 1/100^e de mmg. par voie sous-

occipitale. Paralysé depuis quelques jours le 24 juin 1939, phénomènes d'encéphalite. Mort le 24 juin. Autopsie : lésions typiques de méningite.

Lapin C/83. Reçoit 1/100^e de mmg. par voie sous-

occipitale. Paralysie du train postérieur le 21 juin.

Mort le 24 juin 1939. Autopsie : lésions typiques de méningite.

Lupus 62. Biopsie broyée, additionnée de 4 cc. de sérum physiologique, inoculée à 2 cobayes le 27 juin 1939.

Cobaye A/59. Mort le 7 juillet 1939. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Cobaye A/60. Intra-dermo à la tuberculine, négative le 3 août 1939 (maternité). Mort le 7 août 1939.

Autopsie : ganglions inguinaux internes et surtout lombaires très hypertrophiés (pois chiche et haricot) et caséux, quelques granulations sur la rate.

Ensemencement d'un fragment de ganglion et de rate le 7 août. Le 19 septembre, apparition de quelques colonies à la limite de la visibilité. Repi-

quage sur pomme de terre glycéinée, culture d'aspect dysgonique.

On prend un repiquage sur milieu de Lœwentstein, âgé de 11 jours, dont on fait des émulsions contenant environ $1/100^{\circ}$ et $1/10^{\circ}$ de mmg. par $1/2 \text{ cm}^3$. On inocule ensuite 2 lapins par voie veineuse et 2 par voie sous-occipitale le 20 septembre 1939.

Lapin C/59. Reçoit $1/10^{\circ}$ de mmg. par voie veineuse. Mort le 27 septembre 1939. Autopsie : rien de suspect au point de vue tuberculose.

Lapin C/57. Reçoit $1/100^{\circ}$ de mmg. par voie veineuse. Mort le 14 octobre 1939. Autopsie : cachexie très avancée ; hypertrophie moyenne des poumons avec lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse, rate hypertrophiée avec lésions punctiformes, quelques granulations microscopiques sur les reins.

Lapin A/2. Reçoit $1/100^{\circ}$ de mmg. par voie sous-occipitale. Le 5 octobre, pas de paralysie, mais cachexie intense. Le 6, parésie et mouvements désordonnés. Mort le 7 octobre. Autopsie : cerveau congestionné avec de nombreuses granulations.

Lapin A/3. Reçoit $1/100^{\circ}$ de mmg. par voie sous-occipitale. Meurt cachectique le 5 octobre 1939 sans avoir eu de paralysies. Autopsie : cerveau et poumons congestionnés avec quelques granulations peu visibles.

Dans un cas enfin, déjà rapporté antérieurement par MM. SAENZ et URQUIJO, les caractères de la culture primaire sont ceux d'une souche bovine dysgonique, mais au cours de repiquages successifs, la souche perd

ce caractère dysgonique, pour prendre l'aspect d'une souche humaine eugonique. De même l'inoculation au lapin montre qu'il s'agit bien d'une souche humaine.

La biopsie broyée, additionnée de 3 cc. de liquide de Sauton est inoculée directement à 2 cobayes le 16 septembre 1938.

Cobaye D/90. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 10 octobre 1938. Mort le 26 octobre 1938. Autopsie : tuberculose généralisée, ganglionnaire et viscérale.

Cobaye D/91. Intra-dermo à la tuberculine : papuleuse le 10 octobre, hémorragique le 27 octobre 1938, nécrotique le 12 novembre 1938. Mort le 25 novembre 1938. Autopsie : hypertrophie et caséification des ganglions inguinaux et lombaires, lésions disséminées sur le foie, la rate et les poumons.

La rate de chaque animal, après traitement à l'acide sulfurique à 10 %, estensemencée sur milieu de LÆWENSTEIN, où ils fournissent des cultures primaires. Les colonies ne se développent que tardivement ; les premières ne sont apparues que 34 jours après l'ensemencement. Elles sont rares, transparentes, très petites, rondes, humides, luisantes et visibles surtout à la loupe. Après plusieurs semaines d'étuve, ces colonies, d'abord transparentes et étalées, deviennent bombées, semi-coniques et opaques, blanc nacré, avec une surface finement granuleuse. Mais elles conservent toujours leur contour régulier et leur aspect lisse, humide. Elles ont augmenté de volume, mais leur dimension (3 à 4 mm. de diamètre) est restée inférieure à celle des colonies normales de bacilles humains du même âge. Ces colonies s'émulsionnent parfaitement dans l'eau physiologique, et y forment un trouble homogène.

Dès leur premier repiquage sur milieu à l'œuf et sur pomme de terre glycerinée, on peut constater l'apparition,

à côté de colonies lisses et dysgoniques initiales, de colonies rugueuses et eugoniques dans une proportion plus ou moins grande. Ce phénomène est surtout apparent sur pomme de terre glycinée, où l'on voit apparaître sur la patine lisse des cultures obtenues lors du premier passage, des colonies secondaires en chou-fleur, rugueuses et sèches, augmentant rapidement de dimensions en quelques jours.

Fait important, ces colonies « R » ayant poussé sur milieu à l'œuf, ou sur pomme de terre, fournissent par repiquage dans le même milieu, des cultures pures et irréversibles qui poussent en 17 à 21 jours sous une forme luxuriante et sèche ne pouvant en aucune façon être distinguées des cultures de bacilles humains typiques. Dès le premier passage « in vitro », ces colonies « R » se trouvent déjà définitivement stabilisées.

Les souches primaires ayant l'aspect « S » lisse dysgonique furent inoculées au lapin par voie veineuse et sous-occipitale.

Les lapins inoculés par voie veineuse, avec des doses allant de 1 mmg. à 1/100.000^e de mmg. de la culture primaire dysgonique « S », ou sous la forme « R » ne présentèrent aucune lésion de tuberculose généralisée. Sacrifiés entre le deuxième et le cinquième mois, seuls les poumons de ceux ayant reçu 1 mmg. présentèrent des lésions comme celles que l'on reconnaît être dues à un bacille humain ; les animaux inoculés avec des doses plus faibles ne montraient aucune trace de l'inoculation. Les lapins inoculés par voie sous-occipitale avec une dose de 1/100^e de mmg. des souches sous la forme « S » et « R » n'ont présenté aucun signe de méningite tuberculeuse, au 30^e jour après l'inoculation.

Il s'agit donc d'une *souche de bacilles humains lisses et dysgoniques*, souche qui dès le premier repiquage sur le milieu à l'œuf et sur pomme de terre glycinée, donna des cultures mixtes composées de colonies lisses et de colonies rugueuses.

Ainsi, sur 56 souches bacillaires isolées, à partir des lupus étudiés, nous avons identifié 51 souches dont tous les caractères biologiques sont ceux des bacilles humains typiques, 4 souches ayant les caractères du bacille bovin typique, et une souche atypique, humaine dysgonique, soit une proportion de 91 % de bacilles humains, de 7 % de bacilles bovins et de 1,7 % de bacilles atypiques. Dans deux cas, nous avons isolé une souche de bacilles de mammifères, mais jusqu'à présent la pénurie d'animaux de laboratoire, en particulier de lapins, nous empêche de pousser plus loin nos investigations pour l'identifier, aussi ne pouvons-nous en tenir compte dans notre statistique.

Cette proportion de souches bovines est analogue à celle trouvée par la plupart des auteurs français. GERNEZ, CRAMPON et BRETON, dans la région de Lille, ont identifié une seule souche bovine sur 23 souches lupiques isolées, 19 souches humaines et 3 souches atypiques, dysgoniques sur les milieux de culture, mais non pathogènes pour le lapin. Cette proportion de 4,35 % de souche bovine est un peu inférieure à la nôtre. Françoise BLOCH et Marcel DUCOURTIOUX, au cours de leurs recherches, portant non seulement sur le lupus vulgaire, mais encore sur d'autres formes de tuberculose cutanée et sur des tuberculides, ont isolé 9 souches lupiques, avec un seul cas de bacille bovin, soit une proportion de 11 %, légèrement supérieure à la nôtre.

A l'étranger, les proportions de souches bovines isolées varient suivant les pays et suivant les auteurs.

C'est ainsi qu'en Allemagne, certains auteurs obtiennent des résultats analogues aux nôtres. ROTHE et

BIEROTTE, sur 28 souches lupiques isolées, ont identifié 4 souches bovines, soit une proportion de 14 %. LEDERMANN, 6 souches bovines sur 61 souches isolées, soit une proportion de 9,83 %. Lydia RABINOWITCH obtient, sur 18 souches isolées, 3 souches bovines et 3 souches atypiques, soit une proportion de 16,6 % de souches bovines. P. W. SCHMIDT trouve sur 52 souches isolées une proportion de 10 % des bacilles bovins. HAMEL, lui, trouve 6 souches bovines sur 52 lupus identifiés, soit 11,5 %. FUNK, enfin, sur une étude portant sur 83 lupus, identifie 16 souches bovines, soit 19,5 %. Toutes ces statistiques montrent donc que le bacille bovin joue un rôle bien moins important que le bacille humain dans l'étiologie du lupus vulgaire.

Cependant, d'autres auteurs allemands obtiennent une proportion de souches d'origine bovine beaucoup plus forte. STURZ trouve 8 souches bovines sur 17 lupus examinés, provenant de la clinique de Kiel. KIRCHNER isole 12 souches bovines sur 23 souches identifiées, soit 52,17 %. Bruno LANGE, lui, obtient 29 souches bovines sur 62 souches isolées, soit 46,7 %. Il attribue ces différences trouvées à la diffusion plus ou moins grande de la tuberculose des bovidés. Le grand pourcentage de bacilles bovins trouvés dans le matériel examiné par lui serait dû à ce que les malades viennent en grande majorité des environs de Kiel, région où la tuberculose des bovins est très fréquente et où les enfants boivent souvent du lait cru.

L'auteur ajoute : « Mais même si nous ne regardons
« pas nos résultats comme représentatifs pour l'Alle-
« magne et si nous calculons une valeur moyenne

« d'après les examens faits en Allemagne jusqu'à présent, nous arrivons à une participation très élevée de bacilles bovins dans le lupus, à savoir 22 %, pourcentage essentiellement plus élevé que dans toute autre forme de tuberculose, en particulier la tuberculose pulmonaire, où il n'atteint pas 2 % ».

En Angleterre, les travaux de Stanley GRIFFITH et de la Commission Royale Anglaise sur la tuberculose ont identifié 93 souches bovines sur 188 souches lupiques isolées, de 1907 à 1933, soit une proportion de 49,46 %, alors que la proportion de bacilles humains n'est que de 48,4 %, moindre par conséquent que celle des bacilles bovins.

Au Danemark, K. A. JENSEN et J. FRIMODT-MÖLLER identifièrent 12 souches bovines sur 35 cas de lupus examinés, soit une proportion de 34,28 %, alors que dans des travaux antérieurs, ANDERSEN et FÖNSS n'identifièrent que 3 souches bovines sur 25 souches isolées, soit une proportion de 12 %. JENSEN et MÖLLER arrivent à cette conclusion que le lupus est une affection due, dans la majorité des cas, au bacille bovin ; ceci serait confirmé par le fait que le lupus survient surtout dans la population rurale.

Quant aux travaux des autres pays, la proportion de bacilles bovins identifiés à partir du lupus est insignifiante ou nulle. C'est ainsi qu'en Norvège, HOLLAND ne trouve que 2 souches bovines sur 33 souches isolées, soit 6 %, et DAMBOLT ne peut mettre en évidence un seul bacille bovin sur 36 cas de lupus examinés. Il attribue cette rareté du bacille bovin à l'origine de la tuberculose cutanée, à la rareté de la tuberculose du bétail en Norvège.

Il est intéressant de noter que le rôle joué par le bacille bovin dans l'étiologie du lupus soit sujet à tant de différences suivant les différents pays. La proportion de 7 % que nous avons trouvée est bien moindre que celle trouvée par les auteurs anglais, danois et allemands. Cependant, cette proportion de bacilles bovins dans le lupus est supérieure, et de beaucoup, à celle rencontrée au cours d'autres manifestations de la tuberculose. Au cours d'une enquête sur le rôle du bacille bovin en France, enquête basée sur l'identification de 903 souches, dont près de la moitié provenait d'enfants, M. SAENZ a trouvé uniquement 22 souches de type bovin, soit un pourcentage de 2,43 %. Nous voyons ainsi le rôle effacé que joue le bacille bovin en France dans l'étiologie de la tuberculose où on l'observe surtout chez l'enfant. Encore ces résultats sont-ils légèrement faussés par le fait de compter dans cette statistique 7 cas de synovite professionnelle observés dans un milieu particulièrement exposé à la contagion par les bovidés. GERVOIS, dans sa thèse (Lille, 1937) analyse le résultat mondial de la détermination du type bacillaire de l'infection tuberculeuse dans 17.045 cas, et insiste également sur une fréquence plus grande de l'infection bovine dans les lésions cutanées et ganglionnaires, alors que la tuberculose pulmonaire est moins fréquemment sous la dépendance du bacille bovin. 20,1 % de bacille bovin dans les tuberculoses externes contre 3 % dans la tuberculose pulmonaire.

DARIER, tout au moins en France, estime que le bacille bovin intervient dans 1/3 des cas de lupus. Ce pourcentage nous paraît élevé et n'a pas été confirmé par les travaux français effectués.

Il est un point sur lequel il faut encore insister : c'est l'existence de cette souche atypique. Ces souches humaines à propriétés culturales atypiques, ne sont cependant pas exceptionnelles. Les auteurs anglais en ont décrit 37 observations parmi 1.300 souches humaines (soit environ 3 %). GRIFFITH, dans son étude sur les souches lupiques, en rapporte 4 nouveaux cas. Ce sont des souches croissant abondamment sur sérum de bœuf, sur milieu à l'œuf, sérum glycérimé et milieu à l'œuf glycérimé, donnant sur sérum un pigment jaune. Sur agar glycérimé, sur pomme de terre, la croissance est dysgonique. Il les appelle souches humaines dysgoniques.

Quant aux souches atypiques rapportées par ANDERSEN, par JENSEN et FRIMODT-MÖLLER, ce sont surtout des souches que ces auteurs considèrent comme atypiques, du fait de leur très faible pouvoir pathogène. GERNEZ, CRAMPON et BRETON mirent en évidence 3 souches humaines dysgoniques, non pathogènes pour le lapin. Pour nous, c'est la première que nous décelons dans tout ce groupe de malades. Le diagnostic d'une pareille souche d'avec les souches bovines de virulence standard, impossible d'après les seuls caractères morphologiques de la culture primaire, devient très aisé dès qu'on étudie son pouvoir pathogène pour le lapin.

Enfin, au cours de nos recherches, nous n'avons jamais trouvé chez le même malade l'association d'un bacille humain et bovin, comme l'ont fait ROTHE et BIEROTTE, STURZ, BRUNO LANGE chez quelques-uns de leurs malades au cours de prélèvements effectués en différentes parties du corps.

N° des LUPUS	CULTURE DIRECTE	CULTURE APRÈS INOCULATION AU COBAYE	PÉRIODE anté-allergique	NATURE	DURÉE DE L'OBSERVATION ET LÉSIONS CONSTATÉES CHEZ LE COBAYE
2	Non effectuée	Positive	50 jours	Humaine	6 mois. Hypertrophie des ganglions régionaux.
3	Non effectuée	Positive	30 —	Humaine	5 mois. Hypertrophie des ganglions régionaux.
4	Négative	Positive	39 —	Humaine	92 jours. Ganglions lombaires légèrement hypertrophiés.
7	Non effectuée	Positive	75 —	Humaine	75 jours. Ganglion lombaire peu hypertrophié.
9	Non effectuée	Positive	28 —	Humaine	5 mois 1/2. Très bon état général. Ganglions inguinaux internes et externes, lombaires, hypertrophiés non caséux ; rien dans les viscères.
10	Non effectuée	Positive	30 —	Humaine	3 mois. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; tuberculose généralisée très avancée.
11	Non effectuée	Positive	53 —	Humaine	100 jours. Légère hypertrophie des ganglions satellites.

15	Non effectuée	Positive	44 —	<i>bovine</i>	4 mois 1/2. Ganglions inguinal et lombaire hypertrophiés, caséification du ganglion inguinal.
17	Négative	Positive	57 —	Humaine	7 mois 1/2. Ganglion lombaire peu hypertrophié.
17 bis	Négative, infectée	Positive	45 —	Humaine	3 mois. Ganglion inguinal interne, hypertrophié et caséux, lombaire seulement hypertrophié.
51	Négative	0			
18	Positive	Non effectuée	51 —	Humaine	6 mois 1/2. Ganglions inguinaux et lombaires légèrement hypertrophiés.
19	Non effectuée	Positive	30 —	Humaine <i>dysgonique</i>	70 jours. Lésions de tuberculose ganglionnaire et viscérale.
20	Positive		53 —	Humaine	3 mois. Absès au point d'inoculation, ganglions satellites inguinaux et lombaires hypertrophiés et caséux. Rien sur les viscères.
23	Négative, infectée	Positive	30 —	<i>bovine</i>	3 mois 1/2. Ganglions inguinaux internes et lombaires hypertrophiés et caséux, lésions de la rate, du foie et des poumons.

N° des LUPUS	CULTURE DIRECTE	CULTURE APRÈS INOCULATION AU COBAYE	PÉRIODE anté-allergique	NATURE	DURÉE DE L'OBSERVATION ET LÉSIONS CONSTATÉES CHEZ LE COBAYE
8 25	Négative	Négative	106 jours		3 mois. Petit ganglion lombaire (taille d'un grain de millet).
25 bis	Positive	Positive	55 —	Humaine	3 mois. Ganglions lombaires hypertrophiés.
26	Positive	Positive	30 —	Humaine	70 jours. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; foie et rate rongée par la tuberculeuse, lésions pulmonaires discrètes.
27 27 bis	Négative	Négative	ne réagit pas 20 jours	Humaine	53 jours. Ganglion inguinal interne et lombaire légèrement hypertrophié.
70	Positive	Positive	20 —	Humaine	36 jours. Ganglion satellite inguinal interne hypertrophié avec quelques points de caséification.
29	Positive	Positive	26 —	Humaine	2 mois 1/2. Petit abcès, ganglions satellites hypertrophiés, rate parsemée de granulations, rien sur les poumons.
30	Positive	Positive	90 —	Humaine	3 mois. Hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires. Pas de lésions viscérales.

36	Négative, infectée	Positive	28 —	Humaine	4 mois. Absès au point d'inoculation, ganglion inguinal externe et lombaire caséifiés ; rate à peine hypertrophiée sans granulations.
37	Négative, infectée	Positive	—	Humaine	30 jours. Légère hypertrophie des ganglions correspondants.
38	Négative, infectée	Positive	36 —	Humaine	4 mois. Pas d'abcès, ganglions correspondants hypertrophiés et abcédés, rien dans les viscères.
39	Négative	Positive	36 —	<i>bovine</i>	3 mois. Tuberculose généralisée.
41	Négative, infectée	Positive	—	Humaine	3 mois. Ganglions poplités et inguinaux légèrement hypertrophiés et caséux, lésions viscérales discrètes.
42	Négative, infectée	Positive	35 —	Humaine	6 mois 1/2. Ganglions inguinaux hypertrophiés et caséux ; ganglions lombaires seulement hypertrophiés.
48	Positive	0	—	Humaine	32 jours. Ganglions correspondants légèrement hypertrophiés ; rien dans le reste.

N° des LUPUS	CULTURE DIRECTE	CULTURE APRÈS INOCULATION AU COBAYE	PÉRIODE anté-allergique	NATURE	DURÉE DE L'OBSERVATION ET LÉSIONS CONSTATÉES CHEZ LE COBAYE
49	Négative	Positive	41 jours	Humaine	45 jours. Ganglions correspondants hypertrophiés.
50	Positive	Positive	50 —	Humaine	69 jours. Ganglions inguinaux hypertrophiés et caséux.
76	Positive	Positive	—	Humaine	63 jours. Ganglions inguinaux et lombaires hypertrophiés sans caséification.
53	Négative	Positive	84 —	Humaine	7 mois. Ganglions correspondants légèrement hypertrophiés non caséux. Pas de lésions viscérales.
57	Négative	Positive	53 —	Humaine	80 jours. Absès au point d'inoculation. Ganglions satellites à peine hypertrophiés. Rien dans les viscères.
58	Négative	Positive	55 —	Humaine	4 mois 1/2. Absès microscopique au point d'inoculation, ganglions inguinaux internes hypertrophiés et caséux.
14 59	Non effectuée	Positive	103 —	Humaine	11 mois 1/2. Ganglions inguinaux correspondants légèrement hypertrophiés et durs.

61	Positive	Positive	41 —	Humaine	6 mois 1/2, toute la région inoculée est transformée en un magna caséux, rate hypertrophiée, quelques granulations sur les poulmons.
62	Négative, infectée	Positive	—	bovine	50 jours. Ganglions inguinaux internes et lombaires très hypertrophiés et caséux, quelques granulations sur la rate.
63	Négative	Positive	31 —	Humaine	4 mois 1/2. Abcès au point d'inoculation. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; tuberculose généralisée au foie, à la rate et aux poulmons.
64	Négative	Positive	—	Humaine	39 jours. Pas d'abcès, mais ganglions inguinaux et lombaires correspondants hypertrophiés.
65	Négative	Positive	29 —	Humaine	90 jours. Abcès microscopique au point d'inoculation, légère hypertrophie de la rate, reste normal.
68	Non effectuée	Positive	41 —	Humaine	4 mois 1/2. Légère hypertrophie des ganglions lombaires correspondants, rate granuleuse, aucune lésion nodulaire.

N° des LUPUS	CULTURE DIRECTE	CULTURE APRÈS INOCULATION AU COBAYE	PÉRIODE anté-allergique	NATURE	DURÉE DE L'OBSERVATION CHEZ LE COBAYE ET LÉSIONS CONSTATÉES
73	Non effectuée	Positive	40 jours	Humaine	78 jours. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux.
74	Positive	Positive	32 —	Humaine	60 jours. Ganglions satellites hypertrophiés et caséifiés, ganglions lombaires hypertrophiés mais non caséux ; reste normal.
75	Non effectuée	Positive	57 —	Humaine	3 mois 1/2. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux, ganglions lombaires très peu hypertrophiés ; rien sur les viscères.
77	Non effectuée	Positive	31 —	Humaine	3 mois. Ganglions satellites et lombaires hypertrophiés et caséux, quelques nodules sur la rate, quelques granulations sur les poumons.
78	Non effectuée	Positive	31 —	Humaine	3 mois. Légère hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires correspondants, rien dans les viscères.
79	Non effectuée	Positive	81 —	Humaine	3 mois. Ganglions poplités hypertrophiés et caséux, ganglions lombaires hypertrophiés sans caséification ; viscères normaux.

trophies et caséux.						
82	Non effectuée	Positive	60 —	Humaine	3 mois 1/2. Ganglion inguinal interne gauche hypertrophié et caséux.	
83	Non effectuée	Positive	60 —	Humaine	3 mois 1/2. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; ganglions lombaires hypertrophiés sans caséum.	
85	Non effectuée	Positive	56 —	Humaine	86 jours. Ganglions satellites hypertrophiés et caséux ; ganglions lombaires hypertrophiés sans caséification, quelques nodules sur la rate.	
87	Négative	Positive	50 —	Humaine	3 mois. Ganglions correspondants hypertrophiés et caséux ; rate et foie avec lésions tuberculeuse, lésions pulmonaires.	
89	Positive	Non effectuée	42 —	Humaine	55 jours. Légère adénopathie correspondante caséifiée.	
91	Positive	Non effectuée	89 —	Humaine	3 mois. Abscès poplité, ganglions inguinaux et lombaires hypertrophiés mais non caséux.	

N° des LUPUS	CULTURE DIRECTE	CULTURE APRÈS INOCULATION AU COBAYE	PÉRIODE anti-allergique	NATURE	DURÉE DE L'OBSERVATION CHEZ LE COBAYE ET LÉSIONS CONSTATÉES
92	Positive	Non effectuée	—	Humaine	
93	Positive	Non effectuée	—	Humaine	1 mois. Petit abcès, ganglions corres- pondants hypertrophiés et caséux.
94	Positive	Positive	43 jours	Humaine	3 mois 1/2. Ganglions satellites hyper- trophiés et caséux.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA VIRULENCE DES SOUCHES LUPIQUES ISOLEES

A) Généralités

Au cours de l'isolement de nos souches, nous avons constaté que chez certaines d'entre elles, loin de provoquer une tuberculose généralisée du cobaye, l'inoculation sous-cutanée de la biopsie lupique ne communiquait à l'animal qu'une tuberculose localisée, réduite parfois à une hypertrophie légère des ganglions satellites du point d'inoculation, avec ou sans caséification.

Des résultats analogues avaient déjà été constatés par de nombreux auteurs, mais leurs conclusions sont divergentes.

ROTHER et BIEROTTE pensent que cette tuberculose localisée est due au petit nombre de germes contenus dans le produit examiné, et qu'ils ne peuvent aboutir à l'infection généralisée de l'animal. Il ne s'agirait pas de bacilles atténués, puisque par passages successifs au cobaye, ils peuvent obtenir des souches bacillaires capables de provoquer une tuberculose aiguë généralisée du cobaye dans les mêmes délais que les souches bacillaires normales.

ANDERSEN constate également que plus de la moitié des cobayes inoculés ne présentent qu'une tuberculose

peu extensive, caractérisée par un abcès au point d'inoculation, une adénopathie satellite caséifiée et quelques nodules tuberculeux de la rate. Cette tuberculose localisée serait due, pour l'auteur, à la pauvreté en bacilles du matériel d'inoculation, puisque l'inoculation d'une émulsion bacillaire, faite à partir d'une culture d'un nodule splénique, provoque une tuberculose aiguë généralisée du cobaye. Dans trois cas une quantité importante de culture, inoculée à des cobayes, ne produisit chez ceux-ci qu'une tuberculose localisée, limitée à une adénopathie caséuse des ganglions satellites, sans lésions viscérales. L'auteur considère, du reste, ces trois souches comme atypiques, leur inoculation ne provoquant pas, chez le cobaye, les lésions que l'on rencontre habituellement. Il nous semble que l'on puisse considérer ces trois cas comme des souches totalement avirulentes, et les autres souches comme des souches atténuées.

VAN KRIEKEN trouve, lui aussi, des souches bacillaires qui, inoculées, provoquent seulement une tuberculose du cobaye peu étendue. Il attribue ce fait au petit nombre de bacilles se trouvant dans le matériel inoculé.

Cependant, la majorité des auteurs pensent que l'on ne doit pas attribuer ces lésions de tuberculose localisée au petit nombre de bacilles contenus dans le matériel, mais à une atténuation de la virulence des bacilles.

ARLOING et COURMONT, dès 1893, soulevèrent l'hypothèse d'une atténuation possible des bacilles dans les tuberculoses externes, en prenant pour base d'appréciation les réactions du lapin à l'inoculation expérimentale.

Mais ce sont surtout les travaux de S. GRIFFITH et de la Commission Anglaise de la Tuberculose qui ont montré la fréquence de ces souches bacillaires atténuées dans le lupus. Dès 1911, sur une première série de 20 lupus, GRIFFITH obtint 3 souches, une humaine et deux bovines, présentant les caractères classiques des bacilles tuberculeux de virulence normale. Le reste, 9 souches humaines et 8 souches bovines, se montraient atténuées vis-à-vis des animaux de laboratoire, et ce aussi longtemps que les recherches furent poursuivies, ne récupérant pas leur virulence normale au cours de passages successifs au cobaye. Depuis, cet auteur a continué ses recherches qui ont porté, en tout, sur 188 lupus. La recherche de la virulence fut faite en partant de cultures obtenues, soit directement par ensemencement du produit à examiner, soit après inoculation au cobaye. Des émulsions faites avec ces cultures sont inoculées à des cobayes et à des lapins ; en outre, une grande quantité de souches furent également éprouvées sur le veau, la chèvre et le singe. 65 souches seulement, 31 bovines et 34 humaines, dont 2 dysgoniques, soit 34,5 %, se montrèrent pleinement virulentes pour les animaux d'expérience. Les autres souches, 62 bovines et 61 humaines, montrent des degrés d'atténuation variable, allant chez le cobaye d'une tuberculose généralisée progressive à une tuberculose régressive, localisée au point d'inoculation et aux ganglions les plus proches. Chez les autres animaux éprouvés, ces souches produisent également des formes atténuées et dégradées de l'affection. Cependant, les souches bovines, même atténuées, produisent, chez un ou plusieurs animaux de différentes

espèces (lapin, veau, chèvre) une tuberculose plus étendue que celle produite dans les mêmes conditions par une souche de type humain. Ce sont les souches humaines qui paraissent les plus atténuées.

KIRCHNER, au cours de ses recherches effectuées sous les auspices de l'Institut R. Koch, a pu isoler 23 souches lupiques. Parmi celles-ci, 14, 9 humaines et 5 bovines, furent pleinement virulentes pour le cobaye et le lapin, pour ce qui concerne les souches bovines. 6, 1 humaine et 5 bovines, ont une virulence atténuée ; les lapins inoculés par voie veineuse et par voie sous-cutanée, présentent des lésions moins étendues et moins graves que celles produites par des souches bovines de virulence normale. mais plus importantes toutefois que celles produites par un bacille humain de virulence normale. Dans 3 cas enfin, 1 humain et 2 bovins, il s'agit de souches tout à fait atténuées, les cobayes inoculés avec ces souches, ou restèrent indemnes de toutes lésions tuberculeuses, ou ne firent qu'une tuberculose localisée au point d'inoculation et aux ganglions satellites ; quant aux lapins, sur lesquels fut recherchée la virulence des deux souches bovines, on ne provoqua qu'une tuberculose discrète des poumons et de la rate. Quels que soient les animaux sur lesquels est éprouvée la virulence des souches étudiées, le degré d'atténuation de la souche reste le même.

Bruno LANGE a éprouvé la virulence des souches bovines, qu'il a pu isoler, sur le cobaye et sur le lapin. A partir des souches isolées, soit directement par culture, soit après passage sur le cobaye, il fait des émulsions qu'il inocule au lapin à la dose de 1/100^e de

mmg. par voie veineuse, 1/1.000^e et 1/100.000^e de mmg. par voie intra-dermique, et 10 mmg. par voie sous-cutanée ; chez le cobaye, il emploie la voie intra-dermique, injectant 0,1 cc. d'une émulsion, correspondant à la dose de 1/1.000.000^e de mmg. de la souche à éprouver. Les cobayes sont sacrifiés au bout de 3 mois. Sur 20 souches bovines, titrées, 14, soit 70 %, sont atténuées ; cette atténuation se retrouve aussi bien chez le cobaye que chez le lapin. L'auteur admet que le pourcentage de souches humaines atténuées doit être aussi important.

FUNK, au cours de son très important travail, a titré 81 souches lupiques en inoculant à chaque cobaye par voie sous-cutanée 1/1.000.000^e de mmg. de la souche à éprouver. Il a trouvé que la majorité des souches examinées étaient atténuées : 80 %, parmi celles-ci, 57 % étaient nettement atténuées, ne déterminant chez le cobaye qu'une lésion locale ; le reste, 23 %, était très atténué dont 9 % avirulentes ; ces souches provoquent chez le cobaye uniquement une légère hypertrophie des ganglions satellites sans caséification et de cette adénopathie, on pouvait obtenir une culture de bacilles.

JENSEN et FRIMODT-MÖLLER trouvent, eux aussi, un grand pourcentage de souches atténuées dans le lupus. Sur 35 souches lupiques titrées, ils obtiennent 85,7 % de souches atténuées, 16 humaines, 10 bovines et 4 atypiques. Parmi ces souches, les unes, très atténuées, ne produisent de lésions tuberculeuses qu'inoculées à de fortes concentrations ; les autres, moins nettement atténuées, inoculées à la dose de 1/1.000.000^e de mmg. produisent une tuberculose localisée, à une dose plus élevée

1/10^e de mmg., une tuberculose généralisée. Ce sont les souches humaines qui sont les plus atténuées.

GERNEZ, CRAMPON et BRETON, à la suite de l'inoculation de 33 produits de râclage provenant de lupus, isolèrent 8 fois des bacilles déterminant chez le cobaye une tuberculose à forme torpide, à lésions très discrètes, qu'ils estiment être en rapport avec la faible virulence du bacille.

F. BLOCH et M. DUCOURTIOUX admettent l'existence de bacilles tuberculeux atténués, puisque sur 22 souches isolées de tuberculose cutanée dont ils ont cherché la virulence, ils ont obtenu 11 souches de virulence normale (soit 50 %) et 11 souches (50 %) de virulence atténuée à des degrés très divers, sans avoir jamais obtenu de souches presque avirulentes. Ils pensent qu'il est impossible de juger de la virulence d'un bacille d'après ses réactions sur le cobaye à la suite de l'inoculation de la biopsie, car on ignore totalement le nombre de bacilles qui ont pu être injectés, et ce nombre joue un rôle très grand. C'est ainsi que dans un de leurs cas, sur 3 cobayes inoculés, un seul sacrifié 40 jours après l'inoculation, présente des lésions folliculaires tuberculeuses dans tous les organes, tandis que les deux autres, sacrifiés au bout de 4 mois, n'avaient qu'une hypertrophie des ganglions inguinaux et lombaires, sans lésions viscérales. Ils concluent qu'il y a tout lieu de penser que c'est le très petit nombre de bacilles présents dans le produit inoculé qui a donné ces lésions ganglionnaires localisées.

Nous voyons donc que la plupart des différents auteurs ont pu isoler, dans le lupus, près de 80 % des

souches atténuées ou même complètement avirulentes. Ces souches atténuées sont bien spéciales à la tuberculose cutanée, et en particulier au lupus. Dans les tuberculoses internes, en effet, il est exceptionnel de rencontrer de telles souches atténuées. Parmi 33 souches provenant de tuberculose humaine, autres que le lupus, M. SAENZ a trouvé 6 souches légèrement atténuées dont l'atténuation, du reste, est beaucoup moins marquée que celle trouvée dans les souches lupiques. Cette proportion est de beaucoup inférieure à celle trouvée par la majorité des auteurs dans les souches d'origine lupique.

B) Technique employée

Pour titrer la virulence des souches que nous avons isolées, nous avons procédé de la façon suivante :

A partir de la culture venant d'être isolée sur milieu à l'œuf, on fait un premier passage sur pomme de terre glycinée. C'est ce premier passage que l'on utilise, âgé de 15 à 21 jours, pour faire des émulsions à dose progressivement décroissante. Pour les souches bovines dysgoniques, dont le développement initial est trop maigre, on se sert de cultures de deuxième ou de troisième passage.

On pèse à la balance 10 cgr. de corps microbiens humides, non essorés, qui sont placés dans un ballon stérile contenant des billes de verre humectées avec 1 cc. de liquide de Sauton dilué au 1/4, après agitation suffisante, de manière à obtenir une émulsion homogène ; on ajoute 9 cm³ du même liquide et on obtient ainsi

une émulsion mère contenant 10 mmg. de bacilles par cc. En prenant soin de changer de pipette entre chaque dilution, on fait, à l'aide de verres stériles contenant chacun 9 cm³ de milieu de Sauton au 1/4, des dilutions décroissantes jusqu'à 10⁻⁸. En procédant ainsi, on peut constater que la solution est assez homogène pour ne plus contenir, surtout pour les faibles dilutions à partir de 10⁻⁵, que des bacilles isolés. D'autre part, on contrôle le nombre de bacilles vivants présents dans chaque dilution par l'ensemencement, dilutions ensemencées : 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, rarement 10⁻⁵. On effectue cet ensemencement de façon que 1 cc. soit réparti à la surface de 4 tubes, parfois davantage, de milieu à l'œuf-asparagine-vert-malachite. On calcule que le nombre total des colonies développées correspond au nombre de bacilles vivants contenus dans chaque centimètre cube de dilution correspondante, chaque bacille étant censé donner une colonie.

Pour le titrage de la virulence, nous avons utilisé comme animal d'expérience le cobaye et le lapin simultanément. Chaque cobaye était inoculé à raison de 1 cc. dans le muscle de la cuisse ; pour chaque dilution, nous avons utilisé 2 à 4 cobayes. Chaque lapin recevait 1 cc. d'émulsion, soit au 1/100^e, soit au 1/10^e, soit au 1 mmg. par voie veineuse. Dans une première partie de nos expériences, la virulence fut mesurée par la durée de survie des animaux qu'on a laissé mourir spontanément. Cette méthode offre l'inconvénient que nombre de cobayes n'arrivent pas au terme de la tuberculose d'inoculation, mais meurent en cours d'expérience de maladie intercurrente. Aussi, dans une deuxième partie,

avons-nous tenu compte de ce fait en sacrifiant les animaux dans un délai déterminé de 90 jours environ.

Pour estimer les effets pathogènes, nous avons tenu compte, d'une part, de la durée de la période anteallergique chez chaque animal, d'autre part de l'étendue des lésions découvertes à l'autopsie. C'est donc, en définitive, par l'observation conjuguée de la date de l'apparition de l'allergie et de l'extension des lésions constatées à la table d'autopsie que nous avons jugé de la virulence de chaque souche. Cette recherche systématique de l'allergie nous a paru nous donner des renseignements plus fidèles que la mise en évidence d'une hypertrophie ganglionnaire qui peut rester inaccessible à la palpation, par exemple ganglion inguinal interne, technique employée par Bruno LANGE.

Etant donné les variations considérables de virulence d'une souche à l'autre, nous avons divisé les souches lupiques en trois groupes différents :

1° Souches très atténuées, pratiquement avirulentes, ne donnant, même à dose massive, qu'une tuberculose localisée au point d'inoculation et aux ganglions correspondants ; dans ce cas, le titrage de la virulence est effectué avec des doses massives de $1/10^6$, 1 et 10 mmg.

2° Souches encore atténuées qui, tout en ne donnant que des lésions localisées à faible dose, provoquent cependant, à doses massives, des lésions de tuberculose généralisée atteignant les viscères. Les dilutions employées sont alors comprises entre 10^{-6} et $1/10^6$ de mmg.

3° Souches de virulence normale, qui sont inoculées au cobaye aux doses de 10^{-6} , 10^{-7} et 10^{-8} mmg.

Dans le tableau ci-joint, nous avons schématisé les lésions comme suit :

- I. — Abscès, ganglions satellites simplement hypertrophiés.
- II. — Ganglions satellites hypertrophiés et caséux.
- III. — Atteinte de la rate.
- IV. — Lésions circonscrites sur la rate et les poumons.
- V. — Lésions évolutives généralisées sur tous les organes.

Nous faisons état dans cette étude, du titrage de virulence de souches provenant de 40 lupus. Parmi ces 40 souches, 35 ont présenté les caractères de cultures eugoniques du bacille humain, et 4 ont montré des colonies d'aspect lisse et dysgonique du type bovin ; 1 enfin était une souche humaine dysgonique. Le détail de ces expériences est consigné ci-dessous :

Lupus H-2. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 1 ou 10 mmg., du type I avec $1/10^{\circ}$; non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-3. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye ; lésions du type II avec 10 mgr. du type I avec $1/10^{\circ}$ ou 1 mmgr. ; non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-4. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-5} .

Inoculation au cobaye ; lésions du type I avec $1/10^{\circ}$, 1 ou 10 mgr, donnant, chez le lapin, jusqu'à la dilution de 1 mgr. par voie veineuse, quelques

granulations sur les poumons : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-7. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 10 mgr., du type I avec $1/10^{\circ}$ ou 1 mgr., donnant, par voie veineuse, chez le lapin, jusqu'à la dilution de $1/100^{\circ}$, quelques granulations sur les poumons : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-9. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type III avec la dilution au $1/10^{\circ}$ de mgr., du type I jusqu'à la dilution 10^{-6} , donnant, par voie veineuse, chez le lapin jusqu'à la dilution de 1 mgr. quelques granulations sur les poumons et les reins : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-10. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V jusqu'à la dilution 10^{-4} , du type III avec la dilution 10^{-5} , du type II avec la dilution 10^{-6} , non pathogène pour le lapin : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus H-11. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 10 mgr. du type I avec 1 mgr., de virulence nulle pour les autres dilutions ; non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-13. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-8} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec $1/10^{\circ}$ ou 1 mgr., du type I avec $1/100^{\circ}$ de mgr., non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus B-15. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-8} .

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 1 mgr. du type III avec $1/10^{\circ}$, du type II avec $1/100^{\circ}$ ou $1/1000^{\circ}$ de mgr., du type I avec 10^{-4} ou 10^{-5} . Inoculation intraveineuse au lapin : granulie généralisée avec 1 mgr., granulie pulmonaire avec $1/10^{\circ}$, lésions pulmonaires minimales avec $1/100^{\circ}$, virulence nulle avec 10^{-4} ou 10^{-5} . Inoculation par voie sous-occipitale au lapin, méningite tuberculeuse typique mortelle en 30 à 38 jours avec $1/10^{\circ}$ ou $1/100^{\circ}$ de mgr. : *souche bovine atténuée.*

Lupus H-17. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 1 ou 10 mgr., du type I avec $1/100^{\circ}$ de mgr., non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-18. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye. Lésions du type II avec 10 mgr., du type I avec $1/100^{\circ}$ ou 1 mgr., non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-19.

Inoculation au cobaye dans cultures d'aspect S et R ; même degré de virulence : lésions du type V avec 10^{-4} ou 10^{-5} , lésions du type IV avec 10^{-7} et 10^{-8} . Inoculation au lapin par voie intra-veineuse, de doses allant de 1 mgr. à $1/100.000^{\circ}$ de la culture dysgonique S ou sous la forme R. Quelques granulations sur les poumons et les reins avec la dose de 1 mgr., virulence nulle pour les autres dilutions. Inoculation par voie sous-occipitale, des souches S et R. Aucun signe de méningite le 30^e jour avec $1/100^{\circ}$ de mgr. : *souche humaine dysgonique de virulence normale.*

Lupus H-20. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type III avec 1 ou 10 mgr., du type II avec $1/100^{\circ}$; non pathogène pour le lapin : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-23. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V jusqu'à la dilution 10^{-7} . Inoculation sous-occipitale au lapin : méningite tuberculeuse, typique, mortelle en 15 à 18 jours avec $1/100^{\circ}$ de mgr. : *souche bovine de virulence normale.*

Lupus H-25. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-8}

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 10 mgr. du type I avec $1/100^{\circ}$ ou 1 mgr. Inoculation au lapin : quelques granulations sur les poumons avec 10 mgr., virulence nulle avec 1 mgr. : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-26. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II jusqu'à 10^{-7} , virulence nulle avec 10^{-8} . Inoculation au lapin : quelques granulations sur les poumons avec $1/100^{\circ}$, virulence nulle avec $1/10.000^{\circ}$ de mgr. : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus H-27.1° Titrage de virulence. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 10 mgr., du type I avec $1/10^{\circ}$ ou 1 mgr., non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

2° Titrage de virulence effectué sur un fragment prélevé 22 mois plus tard. Inoculation au

cobaye : lésions du type I avec $1/10^{\circ}$, ou 1 ou 10 mgr. : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-29. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V jusqu'à la dilution 10^{-3} , du type III avec 10^{-6} , du type I avec 10^{-7} , virulence nulle avec 10^{-8} . Inoculation au lapin : quelques granulations sur les poumons avec $1/100^{\circ}$ ou 1 mgr. : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus H-30. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 5 ou 10 mgr., du type III avec 1 mgr., du type II avec 10^{-3} . Inoculation au lapin : quelques granulations sur les poumons, ou même virulence nulle avec 1 mgr. : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-31. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-7} .

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 1 ou 10 mgr., du type II avec $1/100^{\circ}$, virulence nulle avec $1/1000^{\circ}$. Inoculation au lapin ; quelques granulations sur les poumons avec 10 mgr., aucune lésion avec 1 mgr. : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-36. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V jusqu'à la dilution 10^{-6} : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus H-37. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V avec 5 mgr. ; du type III avec $1/10^{\circ}$ ou $1/100^{\circ}$, du type I avec $1/10.000^{\circ}$ de mgr. Inoculation au lapin, par voie intraveineuse : quelques granulations sur les

poumons avec 10 mgr., virulence nulle avec $1/10^{\circ}$ de mgr. : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-38. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye. Lésions du type II avec 1 ou 10 mgr., du type I avec $1/1000^{\circ}$ de mgr. Inoculation au lapin par voie intra-veineuse ; quelques granulations sur les poumons avec 10 mgr., virulence nulle avec 1 mgr. : *souche humaine très atténuée.*

Lupus B-39.

Inoculation au cobaye : lésions du type V jusqu'à la dose de 10^{-6} . Inoculation au lapin par voie intra-veineuse ; granulie aiguë généralisée avec la dose de $1/10^{\circ}$ et $1/100^{\circ}$ de mgr. Inoculation par voie sous-occipitale : méningite tuberculeuse typique, mortelle le 23^e jour, avec la dose de $1/100^{\circ}$ de mgr. : *souche bovine de virulence normale.*

Lupus H-41. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10^{-6} .

Inoculation au cobaye : lésions du type V avec 1 mgr., du type IV avec $1/10^{\circ}$, du type II avec $1/100^{\circ}$, 10^{-4} ou 10^{-6} ; virulence nulle avec 10^{-7} : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-42.

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 1 mgr. et $1/10^{\circ}$, virulence nulle à partir de $1/100^{\circ}$, non pathogène pour le lapin : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-48.

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 1 mgr. ou $1/10^{\circ}$, du type II avec 10^{-8} , 10^{-4} ou

10⁻⁵, non pathogène pour le lapin : *souche humaine atténuée*.

Lupus H-43. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10⁻⁶.

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec 1 mgr. 1/10° ou 1/100° : *souche humaine très atténuée*.

Lupus H-50. 1° Titrage de virulence. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10⁻⁷.

Inoculation au cobaye : lésions du type I avec 1 mgr. ou 1/100° : *souche humaine très atténuée*.

2° Titrage de virulence fait à partir d'une biopsie pratiquée 19 mois plus tard. Inoculation au cobaye : lésions du type I avec 1 mgr., virulence nulle avec 1/100° : *souche humaine très atténuée*.

Lupus H-53.

Inoculation au cobaye : lésions du type V avec 1 mgr., du type III avec 1/10°, du type II avec 10⁻² ou 10⁻⁵ : *souche humaine atténuée*.

Lupus H-57.

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 1 mgr., du type II avec 1/10° ou 1/100°, virulence nulle avec 1/1.000° : *souche humaine atténuée*.

Lupus H-58.

Inoculation au cobaye : lésions du type IV avec 1 ou 10 mgr., du type III avec 1/10°, du type II avec 10⁻³ ou 10⁻⁴ : *souche humaine atténuée*.

Lupus H-60. Cultures fertiles jusqu'à la dilution 10⁻⁶.

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec les doses de 1 mgr. ou 1/10° du type I avec 10⁻³, viru-

lence nulle avec 10^{-4} : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-61.

Inoculation au cobaye : lésions du type V avec 1 mgr. ou $1/10^{\circ}$, du type IV avec $1/1000^{\circ}$, du type III avec 10^{-4} , du type II avec 10^{-6} ou 10^{-5} : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus B-62.

Inoculation au cobaye : lésions du type V à partir de la dilution 10^{-3} , du type IV avec 10^{-4} ou 10^{-5} , du type III avec 10^{-6} . Inoculation au lapin, par voie intra-veineuse : lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse le 26^e jour, avec $1/100^{\circ}$ de mgr. Inoculation par voie sous-occipitale, lésions de méningite tuberculeuse mortelle le 15^e et 24^e jour avec $1/100^{\circ}$ de mgr. : *souche bovine de virulence normale.*

Lupus H-63.

Inoculation au cobaye : lésions du type V à partir de la dilution 10^{-6} : *souche humaine de virulence normale.*

Lupus H-64.

Inoculation au cobaye : lésions du type V avec 10 mgr., du type III avec 1 mgr. ou $1/10^{\circ}$, du type II avec 10^{-3} ou 10^{-4} : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-65.

Inoculation au cobaye : lésions du type III avec 1 ou 10 mgr., du type II avec $1/10^{\circ}$ ou $1/100^{\circ}$, du type I avec 10^{-5} : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-73.

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec $1/10^0$ du mgr., du type I avec $1/1000^0$, virulence nulle avec 10^{-5} : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-76.

Inoculation au cobaye : lésions du type I avec $1/10^0$ ou 1 mgr. : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-81.

Inoculation au cobaye : lésions du type II avec $1/10^0$ de mgr., pas de lésions tuberculeuses avec la dilution 10^{-3} : *souche humaine très atténuée.*

Lupus H-82.

Inoculation au cobaye : lésions du type III avec $1/10^0$ de mgr. : *souche humaine atténuée.*

Lupus H-85.

Inoculation au cobaye : lésion du type III avec $1/10^0$ de mgr. : *souche humaine atténuée.*

Nous voyons que le cobaye constitue l'animal de choix pour titrer la virulence des souches bacillaires, que celles-ci soient humaines ou bovines. Sur 43 souches dont nous avons recherché la virulence sur le cobaye, 10, 7 humaines dont une dysgonique et 3 bovines, soit 23,25 %, se montrent pleinement virulentes pour le cobaye, injectées même à des dilutions très faibles, 10^{-6} mmgr., elles provoquent une tuberculose aiguë généralisée, évoluant vers la mort en 6 semaines à 3 mois environ. Les 33 autres souches, soit 76,75 %, 32

humaines et 1 bovine, ont une virulence moindre pour les animaux de laboratoire, que celle des bacilles de virulence normale. 15 d'entre elles, 14 humaines et 1 bovine, soit 34,9 %, sont nettement atténuées, inoculées à faible dose, elles produisent une tuberculose locale abcédée avec quelques lésions circonscrites sur la rate. Ce n'est qu'avec une dose massive, 1 ou 10 mmgr., que l'on obtient une tuberculose généralisée, encore son évolution est-elle plus lente que normalement.

Dans 18 autres cas, tous humains, soit 42 %, les souches obtenues sont très atténuées, presque avirulentes. Ce n'est qu'avec des doses massives de 1 ou de 10 mmgr. que l'on peut obtenir une lésion locale au point d'inoculation, hypertrophie des ganglions satellites avec ou sans caséification, mais jamais on n'obtient de lésions viscérales, quelle que soit la durée d'observation des animaux.

Toutes ces souches furent éprouvées sur le lapin. Les souches humaines eugoniques et dysgoniques, inoculées par voie intra-veineuse, même avec des doses massives, 1 ou 10 mgr., ne produisent aucune lésion, ou des lésions très discrètes, quelques granulations disséminées sur les poumons et sur les reins. Par contre, 3 des souches bovines inoculées par voie intraveineuse, à la dose de 1/10^e ou 1/100^e de mgr. provoquent une granulie aiguë généralisée, rapidement mortelle. Dans un cas, souche bovine 15, cette souche, atténuée pour le cobaye, a été également atténuée pour le lapin. Cependant, les lésions produites par de faibles doses, 1/1.000^e de mgr, sont beaucoup plus graves que celles produites par une souche humaine de virulence normale, même

injectées à dose massive. Dans les cas où les souches bovines sont atténuées, l'inoculation par voie sous-occipitale reste le moyen de choix, provoquant une méningite tuberculeuse typique, mortelle dans un délai de **un mois ou moins**, alors que les bacilles humains ne provoquent aucune lésion.

Le lapin se montre donc l'animal de choix pour la différenciation entre souches humaines et souches bovines. Une souche bovine, même atténuée pour le cobaye, produira chez cet animal une tuberculose plus grave que celle produite par du bacille humain de virulence normale. Ceci a une grande importance, surtout en cas de souches humaines atypiques, d'aspect dysgonique sur les cultures, comme celle que nous avons trouvée.

La proportion de souches atténuées est plus importante parmi les souches humaines, 32 souches humaines atténuées sur 39 souches titrées, soit 82 %, contre 1 souche bovine atténuée sur 4 titrées, soit 25 %. Ces résultats concordent avec ceux de GRIFFITH, de K. A. JENSEN et FRIMODT-MÖLLER pour qui les souches humaines paraissent plus fréquemment atténuées que les souches bovines, alors que pour KIRCHNER, ce serait le contraire.

Dans 3 cas, lupus 3, lupus 27, lupus 50, nous avons pu pratiquer plusieurs biopsies. Les intervalles entre chaque biopsie allaient de 7 à 22 mois. Nous avons chaque fois titré la virulence des souches ainsi isolées du même lupus. Ces souches, qui se montraient très atténuées au cours du premier examen, sont restées pareilles à elles-mêmes, et étaient encore presque avirulentes aux examens suivants. Nous n'avons jamais pu

mettre en lumière l'atténuation de la virulence entre les prélèvements successifs, comme GRIFFITH a pu le faire dans un cas, résultat qui aurait eu un gros intérêt au point de vue doctrinal et pathogénique.

Enfin, il faut insister sur le caractère spécial et fixe de cette atténuation de la virulence, caractère qui ne modifie en rien les autres caractères de la race à laquelle appartiennent les bacilles, et qui reste immuable puisque, par passages successifs à l'animal, on ne peut exalter la virulence de ces souches très atténuées.

En somme, il résulte de ces recherches sur la virulence du bacille de KOCH dans le lupus vulgaire, que le plus grand nombre des souches isolées, 76,7 % sont atténuées, et la majorité de celles-ci, 54,5 %, sont presque avirulentes, leur activité pathogène se limitant à l'édification d'une tuberculose locale, l'allergie n'en restait pas moins, pendant de longs mois, fortement positive.

Le résultat de nos recherches se rapproche donc de ceux de GRIFFITH, de JENSEN et FRIMODT-MÖLLER, de KIRCHNER, de Bruno LANGE et VAN KRIEKEN, qui trouvent un pourcentage de 80 % de souches atténuées dans le lupus.

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre de colonies par cm ²
Lupus 2 humain	P... Marie, 72 ans Lupus du nez	2 ans	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	nombreux 10 0
Lupus 3 humain	M... Marie, 50 ans Lupus de la face	34 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁶	nombreux 5 5
Lupus 4 humain	S..., 24 ans Lupus du front	5 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	3 0 0
Lupus 7 humain	D... Germaine, 28 ans Lupus plan de la région malaire	5 ans	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	12 3 0
Lupus 9 humain	L... Lucien, 12 ans Lupus de la face	nombr. années	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	nombreux 2
Lupus 10 humain			10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸	7 2 0
Lupus 11 humain	H... Marguerite, 30 ans Lupus de la face	11 ans	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	16 4
Lupus 13 humain	B... Marie-Rose, 25 ans Lupus de la joue et du cou	18 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸	22 22 12

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
Dose mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
10 1 1/10	II II I	10 1	0 0	Très atténué
10 1 1/10	II I I	10 1	0 0	Très atténué
10 1 1/10	I I I	10 1/100	Quelques granulations sur les poumons 0	Très atténué
10 1 1/10	II I I	1/100 1/10.000	Quelques granulations sur les poumons 0	Très atténué
10. ⁻¹ 10. ⁻² 10. ⁻⁴ 10. ⁻³ 10. ⁻⁵	III I I I I	10 1	Granulations poumons et reins	Atténué
10. ⁻³ 10. ⁻⁴ 10. ⁻³ 10. ⁻⁴	V V III II	10 1	0 0	Normal
10 1 10. ⁻²	II I 0	10 5 1	0 0 0	Très atténué
1 10. ⁻¹ 10. ⁻³	II II I	1 10. ⁻³	0 0	Très atténué

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre colonies par cm ²
Lupus 15 bovin	B... Marie, 37 ans Lupus de la joue	21 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁶	nombreux 25 2 2
Lupus 17 humain	G... Marie-Antoinette Lupus de la joue droite	57 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	3 3
Lupus 18 humain	M... Léa, 37 ans Lupus de l'oreille	19 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	30 2 0
Lupus 19 humain	S..., 36 ans Lupus du cou	3 ans		
Lupus 20 humain	G..., 56 ans Lupus de la face	52 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁶	6 1 1
Lupus 23 bovin	L... Paulette, 17 ans Lupus de la joue gauche	3 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	6 1
Lupus 25 humain	L... Anne, 47 ans Lupus de la face	30 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁶	11 1 2

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
de mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
	IV III II II I I	10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻¹ 10 ⁻²	Granulie généralisée Granulie pulmonaire Quelques lésions pulmonaires 0 Inoculation sous-occipitale Morts respectivement en 30 et 38 jours de méningite tuberculeuse typique	Atténué
	II II I	10 1	0 0	Très atténué
	II I I	1 1/100	0 0	Très atténué
	V V IV IV	1 1/10 1/100 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	Quelques granulations sur les poumons et les reins 0 0 0 0 0	Normal
	III III II	10 1	0 0	Atténué
	V V	1/100	Inoculation sous-occipitale 2 lapins morts respectivement en 15 et 18 jours de méningite tubercul. typique	Normal
	II I I	10 1	Quelques granulations sur les poumons	Très atténué

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre colonies par cm
Lupus 26 humain	G... Marie-Louise, 59 ans Lupus ulcéreux de la joue droite	9 ans	10. ⁻⁶	5
			10. ⁻⁷	1
			10. ⁻⁸	0
Lupus 27 humain	P... Amélie, 35 ans Lupus myxomateux de l'oreille Deuxième titrage de la souche lupus 27 effectué 22 jours après	20 ans	10. ⁻⁶	9
			10. ⁻⁷	0
			10. ⁻⁸	0
Lupus 29 humain	T... Jeanne, 55 ans Lupus du bras gauche		10. ⁻⁶	8
			10. ⁻⁷	3
			10. ⁻⁸	0
Lupus 30 humain	J..., 50 ans Lupus joue gauche Lupus ancien guéri récive	5 ans	10. ⁻⁶	10
			10. ⁻⁷	6
			10. ⁻⁸	0
Lupus 31 humain	R..., 16 ans Petit lupus du menton	10 ans	10. ⁻⁶	6
			10. ⁻⁷	2
			10. ⁻⁸	0
Lupus 36 humain	C... Pierre, 17 ans Lupus de la face	12 ans	10. ⁻⁶	12
			10. ⁻⁷	0
			10. ⁻⁸	0
Lupus 37 humain	G... Raymonde, 35 ans Lupus plan nodulaire du menton	15 ans	10. ⁻⁶	4
			10. ⁻⁷	0
			10. ⁻⁸	0

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
Dose mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
0. ⁻⁶ 0. ⁻⁷ 0. ⁻⁸	V V 0	10. ⁻³ 10. ⁻⁴	Quelques granulations sur les poumons	Normal
10 1 /10	II I I	10 1/10	0 0	Très atténué
10 1 /10	I I I			Très atténué
0. ⁻⁸ 0. ⁻⁸ 0. ⁻⁹ 0. ⁻⁹	V III I 0	1 1/100	Quelques granulations sur les poumons	Normal
10 5 1 0. ⁻³ 10. ⁻⁵	IV IV IV II I	1 1	Quelques granulations sur les poumons 0	Atténué
10 1 0. ⁻³ 10. ⁻⁴	IV IV II 0	10 1	Quelques granulations sur les poumons 0	Atténué
10. ⁻⁴ 0. ⁻⁵ 0. ⁻⁶	V V V			Normal
5 10 0. ⁻³ 0. ⁻⁴	V III III I	1 1/10	Quelques granulations sur les poumons 0	Atténué

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre colonies par cm ²
Lupus 38 humain	S... Anne, 27 ans Lupus des membres		10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸	7 0 0
Lupus 39 bovin	G... Yvonne, 53 ans Lupus du nez	15 ans		
Lupus 41 humain	L... Charlotte, 28 ans Lupus de la face et du cuir chevelu	4 ans	10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁸	8 0 0
Lupus 42 humain	R... Marguerite Lupus du visage	28 ans		
Lupus 48	B... Rolande, 37 ans	2 ans		
Lupus 49 humain	S... Antoinette, 36 ans Lupus du nez et des joues	16 ans	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	5 1

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
Dose en mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
10 1 10 ⁻⁵	II II I	10 1	Quelques granulations sur les poumons 0	Très atténué
10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	V V V V	10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	Granulie aigüe successive Inoculation sous-occipitale Mort le 23 ^e jour de méningite tuberc. typique	Normal
1 1/10 10 ⁻² 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁷	V IV II II II 0			Atténué
1 1/10 1/100	II II 0	1 1/100	0 0	Très atténué
1 1/10 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	V IV II II II	1 1	0 0	Atténué
1 1/10 1/100	II II II			Très atténué

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre colonies par cr.
Lupus 50 humain	L... Marguerite, 57 ans Lupus du visage	50 ans	10 ⁻⁸ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁶	10 2 0
	Deuxième titrage de virulence de la souche lupus 50			
Lupus 53	P... J.-M., 17 ans Lupus joue gauche	16 ans		
Lupus 57	M... Marie, 27 ans Lupus très fibreux de la joue droite	11 ans		
Lupus 58 humain	M..., 36 ans Lupus de la fesse			
Lupus 60 humain			10 ⁻⁸ 10 ⁻⁷ 10 ⁻⁶	14 0 0
Lupus 61 humain	L... Louis, 29 ans Lupus de la fesse gauche			

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
e mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
00	I I			Très atténué
00	I 0			Très atténué
0 00 00	V III II II			Atténué
0 00 00	IV II II 0			Atténué
0 0 0	IV IV III II II			Atténué
0 0 0	II II I 0			Très atténué
0 0 0	V IV III II II			Normal

N° ET TYPE DE LA SOUCHE	OBSERVATIONS CLINIQUES	DURÉE d'évolution du lupus	ENSEMENCEMENT	
			Dose en mgr.	Nombre colonies par c.
Lupus 62 bovin	H..., 11 ans Lupus du bras			
Lupus 63 humain				
Lupus 64 humain	S... Emile, 19 ans			
Lupus 65 humain	S..., 50 ans			
Lupus 73 humain	C... Victor, 56 ans Lupus du nez	22 ans		
Lupus 74 humain	C... Andrée, 22 ans Lupus de la face	14 ans		
Lupus 81 humain	V... Ernest, 32 ans Lupus de la joue	30 ans		
Lupus 82 humain	L... Mireille, 26 ans Lupus du nez	8 ans		
Lupus 85 humain	M... Adrienne, 28 ans Lupus du nez	13 ans		

INOCULATION AU COBAYE		INOCULATION AU LAPIN		DEGRÉ DE VIRULENCE
en mgr.	Lésions d'autopsie	Dose en mgr.	LÉSIONS D'AUTOPSIE	
1 4 3 1	V IV IV III	1/100	Broncho-pneumonie tuberculeuse	Normal
4 3 0	V V V			Normal
0 10 3 4	V III III II II			Atténué
0 3 3 1 4	III III II I I			Atténué
1 3 3 6	II I 0			Très atténué
10	I I			Très atténué
10 1000	0 II			Très atténué
10 3	III 0			Atténué
10 3	I III			Atténué

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES LUPUS EXAMINES

CHAPITRE PREMIER

RELATION ENTRE L'ASPECT CLINIQUE ET LE TYPE DE BACILLE TUBERCULEUX

Nous avons vu, au cours de notre étude sur l'identification des souches bacillaires isolées à partir du lupus que le pourcentage de bacilles bovins est beaucoup plus important dans cette forme de tuberculose cutanée que dans toute autre tuberculose, exception faite de la tuberculose verruqueuse de la peau et de synovites tuberculeuses, survenant par inoculation directe dans certaines professions (en particulier bouchers blessés au cours de leur travail par des esquilles osseuses provenant d'animaux malades).

L'analyse des antécédents des malades, les renseignements fournis sur leur condition d'existence, leur lieu de résidence, leur métier, leur habitude de vie, peuvent-ils nous expliquer cette fréquence particulière du bacille bovin à l'origine du lupus vulgaire ? Surtout existe-t-il une différence d'évolution et de pronostic entre les lupus dus au bacille humain et ceux dus au bacille bovin ?

Si cette question pouvait être résolue, un grand pas en avant serait fait dans la connaissance de la maladie.

Quelques auteurs étrangers se sont déjà attachés à élucider ce problème. Dans l'ensemble, ils insistent sur les rapports qui existent entre la fréquence de la tuberculose du bovidé dans la contrée et la contamination humaine par le bacille bovin.

YAMAZAKI attribue le faible pourcentage de bacille bovin trouvé au Japon, par lui, à l'origine du lupus, à la rareté de la tuberculose des bovidés dans ce pays et à l'habitude qu'a la population, de ne jamais consommer de lait cru.

De même, en Norvège, DAMBOLT compare la rareté du bacille humain à l'origine du lupus, à la rareté de la tuberculose du bétail dans ce pays.

Ce n'est que dans un seul cas que ROTHE et BIEROTTE ont pu établir une relation de cause à effet entre la profession d'un de leurs malades et l'étiologie bovine de l'affection. Il s'agissait d'un lupus de l'avant-bras, à partir duquel ils ont pu isoler un bacille bovin, qui était apparu chez un gardien de troupeaux.

Au Danemark, où la proportion de bétail tuberculeux était très importante, FÖNSS ne peut mettre en évidence, dans le lupus, de proportion plus grande de bacille bovin parmi la population rurale que parmi la population des villes. Bien qu'étant plus en contact avec les animaux malades, la contamination inter-humaine est plus importante dans la population rurale que la contamination par les bovidés. Le seul point important que FÖNSS ait bien mis en évidence, c'est que, quel que soit le bacille en cause, bacille

humain ou bacille bovin, l'évolution clinique de la maladie est la même. On trouve proportionnellement autant de formes légères et de formes graves dues au bacille humain qu'au bacille bovin. Ainsi, pour FÖNSS, aucune cause ne permet d'expliquer la fréquence relative du bacille bovin à l'origine du lupus, et rien ne permet de différencier cliniquement les lupus dus à l'un ou à l'autre bacille.

Bruno LANGE et FUNK, surtout, ont essayé d'élucider ce problème complexe. Ces auteurs, au cours de leurs recherches, ont remarqué que la proportion de bacille bovin était plus grande dans l'enfance et l'adolescence que chez les adultes. Cette constatation a été le point de départ de leur théorie pathogénique de l'origine du lupus vulgaire.

Pour Bruno LANGE, la contamination se ferait par voie intestinale au cours de la première année de la vie, provoquée par l'ingestion de lait de vache cru, contenant du bacille bovin. Cette infection intestinale évolue d'une façon chronique et bénigne, comme le montrent les expériences sur l'animal. C'est par voie endogène ensuite que se produit la localisation cutanée.

Comme cause déclenchante, il envisage la mauvaise hygiène de la population pauvre où survient avec le plus de fréquence le lupus, les infections cutanées, les micro-traumatismes de la peau. Ceci expliquerait la plus grande fréquence de l'infection bovine chez l'enfant, où le lupus débute souvent dès le premier âge.

Cette pathogénie expliquerait également le pourcentage important de souches bovines trouvé par l'auteur dans ses recherches, près de 50 % de souches

bovines, alors que dans le reste de l'Allemagne, il n'est que de 20 %. Cette grande différence serait due à ce que le matériel étudié provient de la clinique dermatologique de Kiel et que, dans cette région uniquement rurale, la tuberculose des bovidés est assez répandue et on a l'habitude de donner à boire aux jeunes enfants du lait cru.

Cependant, l'auteur pense que ces données n'expliquent pas à elles seules la participation importante du bacille bovin dans le lupus et qu'il existe d'autres facteurs que nous ne connaissons pas encore.

Pour FUNK, la contamination par voie intestinale joue également un rôle essentiel pour expliquer l'étiologie bovine du lupus vulgaire.

Il y aurait infection par voie digestive, provoquée par l'absorption de lait cru, envahissement des ganglions lymphatiques correspondants du tractus digestif, en particulier des ganglions cervicaux, la plupart des auteurs considérant ces ganglions comme faisant partie du tractus digestif. C'est à partir de ces lésions ganglionnaires que se ferait la lésion cutanée, soit par contact direct, à partir d'un ganglion suppuré fistulisé à la peau, soit par voie sanguine (lupus à foyers disséminés), soit par voie lymphatique rétrograde.

Cette conception est appuyée sur la constatation de lésions ganglionnaires primitives des ganglions cervicaux dans 15 des 18 lupus dus au bacille bovin, alors qu'on ne trouve pas de telles lésions dans le lupus dû au bacille humain.

Ainsi, ce serait l'absorption du lait cru et de ses produits, surtout chez l'enfant, qui serait la cause de

l'infection bovine. Cela expliquerait la fréquence plus grande de l'infection bovine chez l'enfant, alors que chez l'adulte, elle diminue, peut-être à cause du changement de nourriture.

Il résulte de ces travaux que l'infection tuberculeuse des bovidés joue un rôle prépondérant pour expliquer la contamination humaine par le bacille bovin. Dans les pays où les troupeaux sont fréquemment atteints, le pourcentage de tuberculose humaine d'origine bovine augmente, mais rien n'explique la fréquence plus grande de l'origine bovine des tuberculoses cutanées, par rapport aux tuberculoses pulmonaires par exemple. On ne peut même pas invoquer une bénignité particulière de l'infection bovine parce que le tableau clinique et le pronostic sont les mêmes, quel que soit le bacille en cause ; aucun caractère clinique ne permet de distinguer le lupus d'origine humaine ou bovine.

Les renseignements fournis par l'étude de nos observations nous permettront peut-être d'apporter notre contribution à cette question. Nous ne pourrons cependant pas faire état dans cette étude de l'ensemble de nos cas de lupus. Pour un certain nombre d'entre eux, les renseignements cliniques reçus sont incomplets et les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de revoir les malades, ou de recueillir de plus amples informations à leur sujet (cas de lupus envoyés de la clinique dermatologique de Strasbourg, Professeur PAUTRIER).

Observation des cas bovins

Cas 15. B... Marie, 37 ans, domestique.

Aucun antécédent personnel, ni héréditaire ; a vécu à la campagne jusqu'à l'âge de 19 ans où, dans l'enfance, elle consommait beaucoup de lait cru.

Lupus plan localisé de la joue droite, évoluant depuis 21 ans, ayant débuté au voisinage d'une adénopathie suppurée de la chaîne carotidienne, fistulisée pendant 18 mois.

Traité pour la première fois après 14 ans d'évolution, le lupus continue à évoluer, malgré un traitement régulier.

Aucune autre manifestation pathologique ; poumons normaux. Image thoracique normale.

Cas 23. L... Paulette, 17 ans.

Lupus de la joue gauche datant de 3 ans.

Cas 39. G... Yvonne, 52 ans.

Aucun antécédent personnel ni héréditaire, habite la campagne. Lupus de l'aile droite du nez évoluant depuis 17 ans. Aucune autre manifestation pathologique.

Observation des cas dus au bacille humain

Lupus 2. P... Marie, 72 ans.

Lupus du nez évoluant depuis 2 ans, à tendance ulcéreuse.

Lupus 3. M... Thérèse, 50 ans, sans profession.

Aucun antécédent notable, d'origine campagnarde, a habité la campagne jusqu'à ces dernières années.

Lupus de la face, évoluant depuis 37 ans, ayant débuté à l'âge de 13 ans, au pourtour d'adénite cervicale suppurée et fistulisée. Actuellement,

vaste zone cicatricielle s'étendant depuis la région malaire jusqu'à la région préesternale droite. Dans la région maxillaire gauche, zone violacée, en pleine évolution avec présence de nombreux lupomes, ainsi que sur l'oreille droite. Association de lésions nodulaires dermiques des membres inférieurs. Le reste de l'examen est négatif, pas de lésions pulmonaires.

Lupus 4. S..., 24 ans.

Placards de lupus disséminés du front évoluant depuis 5 ans.

Lupus 7. D... Germaine, 28 ans.

Aucun antécédent notable.

Lupus plan de la région malaire, ayant débuté, il y a 5 ans au voisinage d'un abcès froid sous angulo maxillaire gauche fistulisé. Actuellement, lupus en bande sous-maxillaire, 2 ganglions sous-maxillaires, durs, gros comme des noix. Nombreux lupomes en activité. Examen général négatif, pas de lésions pulmonaires.

Lupus 9. L..., 12 ans.

Lupus de la face évoluant depuis de nombreuses années.

Lupus 11. H... Marguerite, 30 ans, ménagère.

Aucun antécédent notable, a toujours habité la campagne.

Lupus ulcéreux et végétant de toute la face, évoluant depuis 11 ans, ayant débuté après une intervention sur le cou pour adénopathie. A été traité par les rayons X. Radio dermite associée très grave. Examen général négatif. Aucune lésion pulmonaire. La malade est morte quelques mois après notre examen, mais nous l'avions perdue de vue à ce moment-là.

Lupus 13. B... Marie-Rose, 25 ans, employée.

Aucun antécédent. Lupus de la joue gauche, évoluant depuis 18 ans, ayant débuté à l'âge de 7 ans. Traité et guéri deux fois, a chaque fois récidivé in situ, et continue à évoluer malgré un traitement régulier. Examen général négatif, rien aux poumons.

Lupus 14. M... Augustine, 54 ans, domestique.

Dans l'enfance, a fait un séjour à Berck de 3 ans pour des adénopathies carotidienne et sous-maxillaire. A été élevée à la campagne et y a habité jusqu'à l'âge de 20 ans.

Lupus du nez, évoluant depuis 20 ans. Actuellement, lupus ulcéré occupant tout le dos du nez et les narines, et débordant en aile de papillon sur chaque joue : lupus intensif et mutilant, malgré un traitement assez régulier.

Examen général négatif, pas de lésions pulmonaires.

Lupus 17. G... Marie-Antoinette, 57 ans.

A eu dans l'enfance des adénopathies cervicales qui n'ont pas suppuré. A toujours habité la campagne.

Lupus de la joue droite évoluant depuis 38 ans, ayant débuté à l'âge de 15 ans. Traité régulièrement et d'une façon continue ; cependant, il persiste de nombreux lupomes dans la cicatrice.

Examen général négatif, rien aux poumons.

Lupus 18. M... Léa, ménagère, 37 ans.

Née en Pologne, y a vécu à la campagne jusqu'à 10 ans, a consommé beaucoup de lait cru, non pasteurisé. Dans l'enfance, lupus du bras gauche ayant débuté dans la petite enfance, traité en 1934, excisé, n'a pas récidivé.

Actuellement, lupus, plan de l'oreille gauche peu évolutif, datant de 17 ans, aurait débuté par un petit bouton du lobule de l'oreille, à l'endroit

de la perforation du lobule pour mettre les boucles d'oreilles.

Examen général négatif, aurait eu une hémoptisie en 1939, mais bacilloscopie négative, pas de lésions de tuberculose en activité à l'examen radiologique des poumons.

Lupus 25. L... Anne, 47 ans, concierge.

Dans les antécédents, un père mort à 47 ans, porteur d'une laryngite tuberculeuse.

Lupus de la face évoluant depuis 30 ans. Traité une première fois, en 1911, amélioration, puis récursive. Traité régulièrement depuis 7 ans ; malgré cela, il persiste de nombreux lupomes dans la cicatrice.

Examen général négatif, rien aux poumons.

Lupus 26. G... Marie-Louise, 59 ans, pelletière.

Aucun antécédent personnel ni héréditaire. Mari mort de tuberculose pulmonaire en 1929.

Lupus de la face, ayant débuté, il y a 9 ans, peu de temps après la mort de son mari.

Vaste lupus ulcéreux et végétant de la joue droite, petit lupus de la joue gauche, gommages tuberculeuses ulcérées du coude droit, des doigts, et de la fesse, avec présence de bacilles acido-résistants à l'examen direct.

Etat général très altéré, gros amaigrissement, température oscillante. Examen radiologique des poumons : image de calcifications hilaires, pas d'image de tuberculose pulmonaire en activité.

Malade décédée quelques mois plus tard de granulie.

Lupus 27. P... Amélie, 35 ans, femme de chambre.

Aucun antécédent notable ; a vécu à la campagne jusqu'à 19 ans.

Lupus myxomateux du lobule de l'oreille droite, ayant débuté il y a 13 ans, à l'âge de 15 ans, par une petite écorchure produite par des boucles d'oreilles. Resté sans traitement pendant 16 ans.

Etat général très satisfaisant ; examen général négatif ; aucune lésion pulmonaire.

Lupus 29. T... Jeanne, 49 ans.

Lupus disséminés, un légèrement myxomateux en relief à la face postérieure du bras gauche, un de la face interne du bras droit, abcès de la région rotulienne droite. Tuberculose pulmonaire associée.

Lupus 30. J... Berthe, 56 ans.

Lupus ancien de la face guéri, rechute il y a 5 ans, sous forme de lupus plan.

Lupus 31. R... Lucienne, 16 ans.

Lupus de la région sous angulo-maxillaire et de la région cervicale évoluant depuis 10 ans, récidivant sous forme de petits lupomes, malgré le traitement régulièrement suivi.

Lupus 36. C... Pierre, 17 ans.

Lupus de la région prétragienne gauche, évoluant depuis 12 ans.

Lupus 37. G... Raymonde, 33 ans, ménagère.

A vécu à la campagne jusqu'à l'âge de 15 ans. 1 sœur atteinte de péritonite tuberculeuse, 1 frère atteint de tuberculose pulmonaire.

Lupus plan nodulaire du menton, ayant débuté à l'âge de 20 ans, il y a 13 ans. Traité régulièrement depuis 2 ans, persistance de lupomes dans la cicatrice malgré le traitement.

Examen général négatif ; rien aux poumons.

Lupus 38. S... Anne, 27 ans.

Lupus des membres.

Lupus 41. L... Charlotte, 28 ans.

Aucun antécédent notable, a toujours vécu à la campagne.

Lupus extensif de la face et du cuir chevelu, ayant débuté, il y a 4 ans, par un petit lupus localisé de la joue gauche.

Bon état général, examen général négatif, pas de lésions pulmonaires associées.

Lupus 42. R... Marguerite, 61 ans, commerçante.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à l'âge de 7 ans ; depuis, habite la région parisienne.

Lupus du visage, ayant débuté en 1910, il y a 28 ans, dans la région sous-angulo maxillaire droite, au voisinage d'une adénopathie suppurée, survenue à l'âge de 12 ans. Actuellement, lupus timidus non ulcéreux, siégeant sur la joue droite, englobant le nez, et débordant légèrement sur la joue gauche, éléments lupiques en activité.

Examen général négatif, image thoracique normale.

Lupus 48. B... Jeanne, 46 ans, sans profession.

A eu une tuberculose pulmonaire en 1919 ; pneumothorax entretenu jusqu'en 1923 ; depuis, bon état pulmonaire.

Lupus de la région malaire droite, ayant débuté un an auparavant, sur une gomme ramollie, qui a suppuré pendant quelques semaines.

Lupus 49. S... Antoinette, 36 ans, couturière.

Aucun antécédent personnel notable. Habite Le Havre.
Père mort de maladie d'Addison.

Lupus du nez et des joues, évoluant depuis 14 ans, ayant débuté au contact d'adénopathie sous-mentale et cervicale suppurées et fistulisées.

Actuellement, lupus englobant le nez et gagnant la joue gauche, presque toujours en poussée depuis 1937, malgré un traitement régulier.

Examen général négatif, pas de lésions pulmonaires associées.

Lupus 50. L... Marguerite, couturière.

Aucun antécédent notable. Lupus timidus très étendu, occupant toute la joue gauche, contournant les paupières, la bouche, le menton, envahissant la région sous-maxillaire, l'oreille gauche. Ce lupus a débuté dans la petite enfance, évoluant depuis plus de 50 ans.

Etat général satisfaisant ; pas de lésions pulmonaires, image thoracique normale.

Lupus 53. J... Pierre, 18 ans, employé de bureau.

A toujours vécu dans une petite ville de province, père mort de tuberculose pulmonaire.

Lupus de la joue gauche, ayant débuté à l'âge d'un an, évoluant depuis 17 ans. Il persiste actuellement quelques lupomes sur la cicatrice, et une adénopathie sous mentale correspondante.

Etat général satisfaisant, rien aux poumons, image thoracique normale.

Lupus 54. D... Maurice, 36 ans, livreur.

Aucun antécédent personnel notable, a vécu à la campagne jusqu'à 15 ans, mais son père et sa mère sont morts de tuberculose pulmonaire.

Lupus de l'aile gauche du nez et de la joue gauche, entourant l'œil en halo, évoluant depuis 17 ans. Il aurait débuté, à l'âge de 19 ans, sur le bord de la paupière inférieure, à la suite d'un trau-

matisme local, et serait resté sans traitement pendant 14 ans.

Actuellement, lupus cicatriciel avec de nombreux lupomes à la périphérie. Bon état général, rien de pulmonaire à l'examen.

Lupus 57. M... Marie, 27 ans.

Lupus de la joue droite évoluant depuis 11 ans.

Lupus 58. M..., 36 ans.

Lupus de la fesse.

Lupus 61. L..., 29 ans.

Lupus isolé de la fesse excisé au bistouri électrique et guéri.

Lupus 73. C... Victor, 56 ans, horloger.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne durant l'enfance et l'adolescence.

Lupus du nez et des joues évoluant depuis 22 ans. Il a débuté au voisinage d'un abcès froid du cou fistulisé, qui datait alors de 2 ans.

Actuellement lupus plan cicatriciel des joues avec quelques lupomes, sur le nez lupus timidus non ulcéreux avec amas de lupomes.

Etat général satisfaisant. Rien à l'examen du poumon.

Lupus 74. C... Andrée, 22 ans, marchande foraine.

Aucun antécédent personnel ni héréditaire notable. A toujours vécu à la campagne.

Vaste lupus, végétant et ulcéreux de la face et des joues, évoluant depuis 14 ans. La malade n'avait que 2 ans quand il a débuté. Malgré un traitement assez régulier de 1935 à 1940, le lupus continue à évoluer et à mutiler.

Lupus 75. B... Jeanne, 41 ans, sans profession.

Aucun antécédent personnel notable, mais un père mort de tuberculose à 45 ans en 1914, une mère porteuse d'un lupus du nez.

Lupus plan du nez ayant débuté en 1937, il y a 3 ans, par un bouton au pourtour de l'orifice narinaire gauche, au cours d'une grossesse. Actuellement, poussée à l'occasion d'une nouvelle grossesse.

Lupus exubérant du nez, gagnant en ailes de papillon les joues de chaque côté.

Etat général satisfaisant, examen pulmonaire négatif.

Lupus 77. C... Georges, 30 ans.

Aucun antécédent bacillaire notable. A habité la campagne jusqu'à 25 ans.

Lupus de l'oreille droite, siégeant sur l'extrémité inférieure de l'hélix et sur le lobule. Le début s'est fait en 1927, il y a 13 ans, à l'occasion d'une blessure de l'oreille qui n'a pas guéri. Extension récente du lupus à la région juxta malaire droite.

Etat général satisfaisant ; rien à l'examen pulmonaire.

Lupus 78. M... Rose, 58 ans, concierge.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à 25 ans.

Lupus ulcéro végétant du nez et des joues, ayant débuté 4 ans plus tôt, en 1937 par un bouton sur la joue et sous la narine droite.

Etat général satisfaisant. Examen pulmonaire négatif.

Lupus 79. H... Madeleine. 50 ans, libraire.

Dans ses antécédents, pleurésie à l'âge de 30 ans, abcès costal à 32 ans.

Lupus de l'oreille droite ayant débuté il y a 20 ans.

Lupus 81. N... Ernest, 31 ans, épicier.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à il y a un an.

Lupus plan non ulcéreux de la région pétra-gienne droite et de la joue, ayant débuté, à l'âge de 2 ou 3 ans, c'est-à-dire il y a 28 ans, après une scarlatine ; traité régulièrement depuis 20 ans. Amélioration, puis nouvelles poussées.

Etat général satisfaisant, pas d'image radiologique de lésion pulmonaire en activité.

Lupus 82. L... Mireille, 25 ans, sans profession.

A eu dans l'enfance des adénopathies sous-maxillaires, qui n'ont jamais suppuré.

Lupus végétant du nez ayant débuté il y a 8 ans par une petite lésion qui a guéri par l'ablation au thermocautère, puis récidive un an après. Depuis, poussées évolutives répétées, malgré le traitement.

Etat général satisfaisant, rien aux poumons.

Lupus 83. S... Edmond, 57 ans.

Lupus du pli naso-génien droit, exulcéré depuis quelques semaines. A eu, il y a 35 ans, un lupus des bras et de la lèvre supérieure, dont il persiste une cicatrice atrophique.

Lupus 85. M... Adrienne, 28 ans, femme de ménage.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à 22 ans.

Lupus ulcéreux du nez et de la joue droite ayant gagné récemment la lèvre supérieure. Le début s'est fait il y a 13 ans, par une lésion endonasale, qui s'est propagée ensuite aux ailes du nez.

Etat général satisfaisant, rien aux poumons.

Lupus 87. V... Emma, 49 ans, sans profession.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à 19 ans.

Lupus de la joue et du cou ayant débuté à l'âge de 16 ans, il y a 33 ans, au voisinage d'une adénopathie cervicale droite suppurée. Poussées successives de lupomes malgré le traitement.

Etat général satisfaisant, rien de pulmonaire à l'examen.

Lupus 89. D... Marie, 56 ans, domestique.

Aucun antécédent notable ; a toujours habité la campagne.

Lupus ulcéreux du nez et de la joue, ayant débuté deux ans auparavant par une lésion endonasale, qui a gagné ensuite le nez.

Bon état général, rien aux poumons.

Lupus 91. R... Hélène, 26 ans, ouvrière d'usine.

A été opérée plusieurs fois dans l'enfance, pour des abcès froids cervicaux, dont on constate les cicatrices.

Lupus de la joue gauche, ayant peu de tendance à s'agrandir, ayant débuté dans la petite enfance.

Bon état général ; rien au point de vue pulmonaire.

Lupus 92. B... Simone, 20 ans, vendeuse.

A l'âge de 10 ans, présente des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, n'ayant pas suppuré. Cuti-réaction négative à la tuberculine à l'âge de 14 ans.

Petit lupus plan de la joue droite de 2×2 cm. évoluant depuis deux ans.

Bon état général, rien aux poumons.

Lupus 93. H... Henri, 38 ans, infirmier.

A eu une lésion pulmonaire en 1934, infiltration du lobe supérieur droit, pneumothorax depuis 1936, bacilloscopie négative depuis 1938. Lésion de laryngite associée.

Lupus, plan de la joue, évoluant depuis 6 ans.

Etat général médiocre. Actuellement lésion de tuberculose fibreuse bilatérale.

Lupus 94. P... Emile, 55 ans, domestique.

Aucun antécédent notable. A vécu à la campagne jusqu'à 16 ans. 2 sœurs mortes de tuberculose. A eu un lupus à la face, ayant débuté en 1912, opéré en 1930, complètement guéri, mais a laissé une grave mutilation.

Lupus tumidus de l'oreille gauche, évoluant depuis 11 ans.

Etat général satisfaisant, rien aux poumons.

Comme nous l'avons vu précédemment, les différents auteurs pensent que la fréquence de l'origine bovine du lupus est expliquée, tout au moins en partie, par une contamination digestive provoquée par l'absorption de lait cru dans la première enfance, d'où la fréquence plus grande des lupus dus au bacille bovin parmi les sujets jeunes et parmi ceux vivant ou ayant vécu à la campagne. L'analyse de nos observations nous permet-elle de confirmer ces données et pouvons-nous, à notre tour, en tirer quelques conclusions.

Nous constatons que 3 de nos 4 cas dus au bacille bovin ont débuté avant la vingtième année, l'un durant la seconde enfance, les 2 autres à 14 et à 16 ans.

Dans les lupus dus au bacille humain, nous trou-

vons également une grande proportion de cas ayant débuté avant la vingtième année, 27 sur 45, soit 60 %. Nous trouvons même un assez grand pourcentage de cas ayant débuté avant 10 ans, 24,4 %, dont quelques-uns datent des premières années de la vie, cas 50 remontant à la petite enfance, cas 53 datant de la première année de la vie, cas 81 ayant débuté vers l'âge de 2 ans. A la lecture de ces observations, on ne constate donc pas une fréquence plus grande de lupus dû au bacille bovin parmi les sujets jeunes et l'argument d'âge, c'est-à-dire la contamination dans la première enfance, ne nous paraît pas très convainquant pour expliquer l'origine bovine du lupus.

Trouverons-nous, en recherchant le lieu d'origine des maladies, un argument de plus de valeur ? La tuberculose bovine étant transmise par le contact avec des animaux malades, nous devrions avoir une plus forte proportion de lupique de provenance rurale parmi les malades dont le lupus est dû au bacille bovin, que parmi les autres. En fait, il y a peu de différence, car beaucoup d'habitants des villes ne le sont que depuis peu, et ont passé une partie de leur existence à la campagne, et enfin il faut se rappeler que le danger de contamination tuberculeuse d'homme à homme est aussi grand à la campagne qu'à la ville, où, souvent, les conditions d'hygiène sont mauvaises et les règles les plus élémentaires n'y sont pas suivies.

Parmi nos cas bovins, 3 sur 4 de nos malades vivaient à la campagne, au moment où débuta leur lupus. Parmi nos autres malades, 17 ont toujours habité Paris ou un grand centre urbain, 7 avaient passé une

partie de leur jeunesse à la campagne, mais étaient venus vivre à la ville depuis de nombreuses années déjà quand leur maladie a débuté. Dans 13 cas enfin, soit 35 %, les malades habitaient la campagne quand leur lupus a débuté, mais parmi ceux-ci, nous trouvons dans quelques cas, soit parmi les ascendants, père ou mère, soit parmi les collatéraux, frères ou sœurs, un malade atteint de tuberculose, qui a pu être la source de contamination. Nous avons donc une proportion plus grande de malades provenant de la campagne parmi les malades ayant un lupus dû au bacille bovin. Cependant, chez aucun de ceux-ci nous n'avons pu trouver, malgré une enquête minutieuse, de source de contamination par les bovidés. Ce n'est que dans un cas, cas N° 15, que le malade dit avoir consommé dans son enfance beaucoup de lait cru, qui pourrait être à l'origine de la contagion, celle-ci s'étant faite par voie digestive. A l'appui de cette hypothèse, nous retrouvons dans les antécédents de cette maladie une adénopathie cervicale fistulisée, ayant suppuré pendant plusieurs mois, et au voisinage de laquelle aurait débuté le lupus.

Cependant, contrairement à l'opinion de FUNK, nous ne pouvons pas considérer l'existence d'une adénopathie cervicale suppurée et fistulisée, dans les antécédents, comme un argument en faveur de l'origine bovine de l'affection, alors que nous la retrouvons une fois sur quatre cas de lupus dus au bacille bovin. Dans 12 cas sur 37 des malades, dont le lupus est dû au bacille humain, soit 32,4 %, nous pouvons mettre en évidence dans les antécédents l'existence d'une telle adénopathie. Ceci est conforme aux résultats trouvés par M. SAENZ

que sur 8 cas d'adénite cervicale, dans lesquels il a isolé des souches de bacilles tuberculeux, 5 enfants et 3 adultes, trouve 7 souches humaines et seulement 1 souche bovine.

En somme, l'analyse de nos observations ne nous permet de tirer aucune conclusion. Les facteurs sur lesquels insistent les auteurs allemands, comme paraissant être plus fréquents dans les cas dus au bacille bovin, à savoir le jeune âge des sujets, le début dans l'enfance de la maladie, l'existence dans les antécédents d'une adénopathie cervicale, l'origine rurale plus fréquente des malades, ne nous paraissent pas bien démonstratifs chez nos malades, et quelle que soit la nature du bacille en cause, les conditions étiologiques sont sensiblement les mêmes. Seul, le pourcentage de cas d'origine rurale est plus élevé dans le groupe des malades dont l'étiologie bovine est reconnue que dans l'autre ; faut-il l'attribuer au risque plus grand de la contagion bovine parmi ces individus ? Nous avons vu que, sauf dans un cas, nous n'avons pas pu mettre en évidence la contamination possible par l'ingestion de lait cru. Mais il semble qu'en France, tout au moins, alors que 5 % des laits qui s'y consomment sont contaminés par le bacille bovin, d'après les statistiques récentes (GERNEZ), la rareté de la tuberculose humaine d'origine bovine est due à ce que l'on ne consomme pas de lait cru, et que la pasteurisation est régulièrement et correctement appliquée, du moins dans les grands centres.

En fait, il résulte de tout ceci que nous ne pouvons trouver aucune cause pouvant expliquer le pourcentage

plus grand de l'origine bovine du lupus, par rapport à celui des autres localisations de la tuberculose, en particulier de la tuberculose pulmonaire, où elle est rarissime. Par rapport au rôle joué par le bacille bovin dans certains pays dans l'étiologie du lupus, il nous faut encore insister sur sa rareté relative en France, en rapport avec le rôle restreint joué en France par le bacille bovin dans l'étiologie générale de la tuberculose.

Un dernier point sur lequel il nous faut insister, ce sont les différences qui peuvent exister cliniquement entre les cas dus au bacille bovin et ceux dus au bacille humain. On a voulu faire de la tuberculose d'origine bovine une tuberculose moins grave, moins rapidement évolutive que la tuberculose d'origine humaine. Ceci expliquerait sa relative fréquence dans le lupus, tuberculose localisée ayant peu de tendance à se généraliser.

Tous les auteurs, cependant, sont d'accord pour ne trouver aucune différence dans l'aspect clinique et dans l'évolution des lupus dus au bacille bovin et ceux dus au bacille humain. Nous-même ne trouvons aucune différence entre l'une et l'autre forme. Nous voyons des lupus d'origine bovine avoir une allure grave, une évolution longue, récidivant également après les traitements les plus énergiques et les plus régulièrement suivis, alors qu'il existe des lupus d'origine humaine guérissant immédiatement après un premier traitement. On ne peut donc pas s'appuyer sur l'étiologie bovine d'un lupus pour dire que son pronostic sera plus favorable ; il n'y a aucune différence clinique et pronostic entre l'une et l'autre étiologie. Quel que soit le bacille en

cause, humain ou bovin, l'allure clinique du lupus est univoque. Si l'on constate des différences évolutives entre l'un et l'autre cas de lupus, elles ne sont pas dues à des différences de races du bacille en cause, mais à des caractères qui dépendent, soit du terrain sur lequel ils se trouvent, soit de la nature propre du bacille.

CHAPITRE II

RELATION ENTRE L'ASPECT CLINIQUE ET LA VIRULENCE DU BACILLE TUBERCULEUX

Au cours de l'étude bactériologique des souches que nous avons isolées, nous avons titré la virulence d'un certain nombre de ces souches ; nous avons trouvé que 76,7 % d'entre elles sont atténuées et parmi celles-ci 42 % sont très atténuées, presque avirulentes. Cette proportion excessivement élevée de souches atténuées a été retrouvée par la grande majorité des chercheurs qui se sont occupés de cette question ; cependant, aucun n'a pu constater de rapports précis entre la virulence des bacilles et le pronostic de la maladie.

Les travaux de GRIFFITH et de la Commission Anglaise sur la Tuberculose sont les plus importants sur ce sujet. Son expérience porte sur 188 cas de lupus examinés. Il trouve que les 2/3 des souches étudiées sont atténuées. GRIFFITH émet l'hypothèse « que c'est le « séjour dans la peau qui amène la modification de « virulence car il est à supposer que les foyers lupiques « initiaux sont produits par du bacille de virulence « normale, et que cette virulence se modifie au cours de « l'évolution de la maladie. Ces changements observés « dans les propriétés pathogènes du bacille de Koch, « durant son séjour dans la lésion lupique ne sont pas « dégénératifs, puisque quelques-unes de ces souches

« atténuées peuvent récupérer par passages sur l'animal une virulence normale, mais ils sont dus à une adaptation du bacille aux conditions de la peau, dont nous ignorons la nature, mais qui sont différentes de celles des autres organes. »

Cette hypothèse émise par GRIFFITH est étayée par la fréquence plus grande de souches de virulence normale chez les enfants au-dessous de 10 ans, alors que la proportion de souches atténuées est plus forte chez l'adulte. Dans les cas de longue durée, il trouve plus souvent des souches atténuées que dans les cas récents. Surtout, il a pu constater dans quelques cas où des titrages de virulence ont été effectués, à plusieurs mois et même plusieurs années d'intervalle, que les souches isolées la première fois étaient pleinement virulentes, alors que celles isolées la deuxième et la troisième fois étaient atténuées. Enfin, dans 6 cas, en titrant simultanément des souches isolées, chez le même malade, d'un foyer de tuberculose interne (pulmonaire) et d'un foyer cutané, les souches isolées du foyer profond étaient pleinement virulentes, alors que les souches isolées du foyer lupique étaient atténuées. Cette constatation montre bien que dans l'atténuation de la virulence, la peau joue un rôle primordial.

Cette hypothèse du rôle essentiel de la peau comme facteur d'atténuation sera reprise par la plupart des auteurs qui s'efforceront en vain de le démontrer.

FÖNSS admet que le long séjour dans la peau du bacille de KOCH peut être la cause de l'atténuation de sa virulence, mais cela ne doit pas être l'unique cause, car il a pu mettre en évidence des lupus évoluant depuis

20 et 25 ans dans lesquels le bacille isolé était de virulence normale, alors que, dans d'autres cas, évoluant depuis six mois seulement, il s'agissait d'un bacille atténué.

Pour Bruno LANGE, l'atténuation de virulence constatée au cours de ses recherches, est une propriété acquise pendant l'évolution de la maladie. En effet, l'affaiblissement de la virulence est, dans une certaine mesure, en rapport avec la durée de la maladie, les souches atténuées étant plus fréquentes parmi les malades âgés dont le lupus évolue depuis de longues années. Cependant, cette cause n'est pas la seule, et il faut faire entrer en jeu, à son avis, des différences de résistance individuelles des malades, et surtout des propriétés biologiques variables des souches bacillaires isolées.

En fait, Bruno LANGE conclut : « Les causes de
« l'affaiblissement que beaucoup de souches de bacilles
« tuberculeux subissent pendant leur séjour dans la
« peau ne sont pas encore élucidées, nous ne pouvons
« que supposer que la peau y joue un rôle important.
« D'après toutes les investigations que nous avons
« faites, le mode de traitement n'a aucune influence
« essentielle sur l'établissement de cette virulence
« atténuée. »

FUNK également, ne peut établir de relation entre la virulence des souches isolées et l'aspect clinique et l'évolution du lupus. C'est ainsi qu'il constate que dans des lupus peu extensifs ne récidivant pas après exérèse totale, les souches isolées sont pleinement virulentes, alors que dans des cas de lupus du visage, très extensif,

mutilant, récidivant, mais évoluant depuis de longues années, la souche isolée est presque avirulente. Par contre, il pense que l'âge des malades, l'âge du foyer lupique et le temps de la présence du bacille dans la peau, sont des facteurs d'atténuation de la virulence de la souche isolée.

Il conclut que « l'atténuation de la virulence est
« probablement due à une résistance individuelle des
« malades, ou de la peau elle-même. Mais le rôle de la
« peau, dans son pouvoir atténuant, n'est pas élucidé.
« De plus, il reste à élucider la cause propre de l'atté-
« nuation de la virulence des bacilles tuberculeux, s'il
« s'agit d'une propriété constante des bacilles dans
« l'organisme humain, ou s'il s'agit seulement d'un
« phénomène apparu au cours de l'expérimentation ».

Ainsi, la plupart des auteurs, après GRIFFITH, font jouer un rôle primordial à la peau comme facteur de l'atténuation de la virulence des bacilles tuberculeux. Cette capacité immunisante de la peau humaine et son action sur l'évolution des lésions restent un problème fort discuté. Ce sont les exophylormes d'HOFFMANN, les anticutines et procutines de PICKERT et LÖEWENSTEIN, la dermoanergie de Bruno BLOCH.

Pour WORINGER, « ce rôle primordial de la peau
« dans la protection générale, serait rempli par deux
« fonctions protectrices distinctes, l'une permanente
« et non spécifique : la dermophylaxie, lui permettant
« de résister aux assauts de nombreux germes
« qui constamment cherchent à l'envahir. L'autre,
« spécifique, ne se produisant qu'à la suite d'un
« contact préparant avec un antigène : la dermo-

« allergie ». Ce serait cette dernière propriété qui entrerait en jeu pour expliquer l'atténuation des bacilles tuberculeux dans la peau qui, amenés par voie hématogène, ne trouvent pas un milieu favorable à leur prolifération. Tous les phénomènes rencontrés dans les tuberculoses cutanées s'expliquent bien, si l'on admet qu'au contact d'un antigène microbien, le tissu dermo-épidermique devient producteur d'un anticorps spécifique qu'il oppose à la pullulation des germes et qu'il l'envoie dans l'organisme, protégeant tout l'organisme.

Le Professeur GUGEROT admet également ce rôle antigénique de la peau qui fabrique des anticorps qui agissent localement et diffusent ensuite dans le reste de l'organisme.

Quels que soient ces mécanismes de l'atténuation des bacilles tuberculeux envisagés, ils n'ont pu encore être élucidés pour la raison que tous les essais de reproduction expérimentale de cette forme si particulière de tuberculose ont échoué. Les différents auteurs qui ont essayé chez les grands animaux et les rongeurs de laboratoire d'obtenir un affaiblissement de la virulence de bacilles tuberculeux en inoculant de petites doses de bacilles tuberculeux d'animaux infectés antérieurement par le bacille tuberculeux, n'ont pu produire ou qu'une lésion nécrotique, réalisant un véritable phénomène de KOCH ou qu'une lésion semblable à celle produite par une injection de tuberculine, mais très différente à tous points de vue, du lupus vulgaire.

Cependant, J.-L. RAPPOPORT aurait reproduit expérimentalement chez l'animal, le lupus, les différentes sortes de tuberculose cutanée humaine, et ceci avec une seule injection intradermique de bacilles dans un foyer

d'inflammation allergique ; le tableau du lupus n'a été reproduit que grâce à l'injection intra-veineuse de bacilles tuberculeux, c'est-à-dire par une infection hémotogène. Un caractère différentiel important avec la tuberculose humaine est que tous les animaux ont succombé du fait de généralisation viscérale, alors que la tuberculose cutanée humaine est, en général, d'évolution bénigne. Cet auteur fait donc jouer un rôle primordial à l'allergie non spécifique, au même titre que l'allergie spécifique tuberculeuse dans le déterminisme de la tuberculose cutanée humaine.

Si donc l'on admet que la peau joue un rôle dans l'atténuation de la virulence du bacille tuberculeux, nous devrions trouver un rapport entre l'âge du malade et l'ancienneté de sa lésion et le degré d'atténuation des souches isolées, puisqu'il s'agit d'une propriété acquise du bacille tuberculeux par séjour prolongé de ce bacille dans la peau.

La lecture de nos observations nous montre que plus d'un tiers des souches pleinement virulentes proviennent de malades jeunes, au-dessous de 20 ans, tandis que les souches atténuées proviennent surtout de malades plus âgés, 85,7 %, contre 14,25 % des malades ayant moins de 20 ans (voir Tableau IV). Cependant, nous trouvons également chez des malades porteurs de souches virulentes, des sujets ayant entre 50 et 60 ans, mais dans tous les cas, il s'agit de malades ayant débuté leur lupus quelques années auparavant, 9 et 15 ans, c'est-à-dire déjà à l'âge adulte, alors que pour la plupart des sujets ayant dépassé la cinquantaine et porteurs de lupus dus à un bacille atténué, le début du lupus re-

monte à 35 ans, 31 ans, 23 ans et même 50 ans, c'est-à-dire dans l'enfance ou l'adolescence. Cependant, les différences que nous trouvons dans l'âge des malades porteurs de lupus dus à un bacille virulent et dans ceux porteurs de lupus atténué, ne sont pas suffisamment marquées pour que nous puissions faire état de cette notion d'âge comme facteur important, pour expliquer l'atténuation des bacilles.

De même, si l'affaiblissement de la virulence était parallèle à la durée de la maladie, nous ne devrions trouver des bacilles pleinement virulents que parmi les lupus d'origine récente et inversement, des bacilles atténués que parmi les lupus anciens. Or, d'après nos observations, ceci est loin d'être évident (voir Tableau V). Nous trouvons bien une proportion plus grande de souches atténuées parmi les lupus évoluant depuis de longues années, mais ceci n'est pas constant, puisque nous voyons des souches isolées de lupus évoluant depuis 12 et 17 ans être pleinement virulentes, alors que d'autres isolées de lupus, évoluant seulement depuis 2, 3 et 4 ans sont atténuées, et même certaines presque avirulentes. C'est ainsi que chez une femme de 72 ans, ayant un lupus évoluant depuis 2 ans, la souche isolée fut très atténuée, presque avirulente.

Donc, pas plus que l'âge des malades, les données tirées de la durée de la maladie ne sont suffisantes pour aider à expliquer l'affaiblissement du bacille tuberculeux dans la peau.

En faveur du rôle de la peau comme facteur d'atténuation, GRIFFITH a pu isoler des bacilles atténués de la peau, alors que chez le même malade, les bacilles

TABLEAU IV

*montrant les rapports entre l'âge des malades
et le degré d'atténuation du bacille tuberculeux*

AGE DU MALADE	0 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	41 à 50 ans	51 à 60 ans	61 à 70 ans	71 à 80 ans
Bacilles de virulence normale	0	3	1	1	0	3	0	0
Bacilles atténués	0	4	5	2	2	1	0	0
Bacilles très atténués	0	0	5	5	2	4	1	1

TABLEAU V

*montrant les rapports entre la durée d'évolution
de la maladie
et le degré d'atténuation du bacille tuberculeux*

DURÉE D'ÉVOLUTION DE LA MALADIE	1 à 5 ans	6 à 10 ans	11 à 15 ans	16 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	41 à 50 ans
Bacilles de virulence normale	3	1	1	1	—	—	—
Bacilles atténués	3	3	3	—	—	—	—
Bacilles très atténués	3	—	2	4	1	2	1

isolés de lésions pulmonaires étaient pleinement virulents.

Nous ne pouvons tirer aucun argument de nos observations, cas 26 et 29, où nous trouvons associée une tuberculose pulmonaire, pour établir une action atténuante de la peau sur le bacille tuberculeux. Il s'agit, en effet, les deux fois, de cas où la souche isolée de la lésion cutanée s'est montrée pleinement virulente, avec cependant un lupus évoluant depuis 9 ans dans un cas (cas 26). Il faut dire qu'il s'agissait alors d'un lupus particulièrement grave, ulcéreux, mutilant, marchant de pair avec une granulie généralisée, donnant des embolies microbiennes cutanées multiples, avec formation d'ulcérations tuberculeuses dans lesquelles on retrouvait facilement du bacille acido-résistant.

Il n'existe donc aucun rapport entre l'âge et l'ancienneté de la maladie et le degré d'atténuation du bacille en cause.

Cliniquement, pouvons-nous trouver une relation, et les souches atténuées sont-elles le fait de formes moins graves que les souches pleinement virulentes ?

Parmi les souches pleinement virulentes, nous trouvons des lupus très graves comme le cas 26 ; il s'agit d'un lupus ulcéreux, mutilant de la face, à évolution rapide, s'accompagnant de multiples foyers bacillaires cutanés dus à de véritables embolies microbiennes de la peau, en rapport avec une granulie généralisée. A côté de celui-là, nous en trouvons d'autres qui demeurent graves par les lésions locales qu'ils provoquent, récidivant *in situ*, malgré un traitement régulièrement suivi, avec poussées évolutives nombreuses entraînant

à la longue de graves mutilations. Enfin, nous trouvons de petits lupus restant localisés et ne récidivant pas après excision (cas 61).

Les souches très atténuées, presque avirulentes, donnent également des types évolutifs très variables ; certains restent peu extensifs, très localisés. Ainsi, le cas 7 est resté localisé à la région malaire, sans tendance évolutive. Le cas 27, lupus tumidus de l'oreille, resté pendant 20 ans sans être traité, n'a eu aucune tendance évolutive ni extensive. A côté de cela, nous trouvons un certain nombre de cas où, malgré des traitements régulièrement suivis, le lupus a une extension rapide, et est très grave par les mutilations qu'il produit. Le cas 11 formait un vaste lupus ulcéreux de la face ayant détruit les lèvres, les ailes du nez, continuant à évoluer malgré un traitement régulier et intensif par électrocoagulation, scarification, Finsenthérapie. Le cas 16 est également un lupus très grave localement, ulcérant et détruisant les parties molles du nez et gagnant de proche en proche sur les joues ; le traitement, régulièrement suivi, n'a pas empêché cette évolution rapide. Le cas 50, évoluant depuis plus de 50 ans, est également un exemple de cette évolution mutilante du lupus qui gagne la face, le nez, le lobule de l'oreille qu'il détruit et gagne de proche en proche sur le cou, malgré un traitement régulier.

Nous pourrions ainsi multiplier les exemples de lupus dû à des bacilles presque avirulents pour les animaux de laboratoire et qui, cependant, au point de vue clinique, se comportent comme des cas graves, rebelles au traitement, récidivant malgré les traitements suivis de la façon la plus régulière.

Grâce à ces exemples, nous pouvons nier toute relation entre l'aspect clinique, la durée et la gravité de l'évolution du lupus et le degré d'atténuation des souches lupiques.

De même, quelles que soient les différentes thérapeutiques employées, électrocoagulation, scarification, Finsenthérapie, celles-ci n'ont également aucune influence sur l'atténuation du bacille tuberculeux, puisque nous trouvons des lupus qui évoluent depuis 20 ans, qui n'ont jamais été traités, comme le cas 27, et dans lesquels on peut noter une souche presque avirulente, alors que d'autres ont subi un traitement régulier depuis de nombreuses années et la souche isolée demeure pleinement virulente.

Ainsi donc, le rôle de la peau comme facteur d'atténuation, reste encore dans le domaine de l'hypothèse, puisque tous les essais dans le but de le démontrer expérimentalement, sont demeurés infructueux. De même, cliniquement, aucun élément ne permet de supposer que la souche que l'on pourra isoler à partir de la lésion, sera atténuée ou non ; ni l'ancienneté de la maladie, ni la bénignité d'évolution, ni le traitement suivi ne sont des arguments en faveur d'une souche atténuée, bien au contraire. Il existe donc un autre facteur, cause de cette atténuation des souches bacillaires lupiques. Pour GRIFFITH, elle résulte d'une interaction entre les bacilles et les forces défensives de l'organisme.

M. BOQUET pense que cette cause qui nous reste encore inconnue, est liée à l'intervention continue, mais d'intensité variable, selon les individus et le siège des

lésions, de facteurs biochimiques locaux. Les processus physiologiques responsables de l'atténuation se rapprocheraient ainsi de ceux qui président, « in vitro », à l'extinction graduelle des propriétés pathogènes des bacilles, par exemple dans les cultures sur pomme de terre. En fait, le problème de l'atténuation des souches lupiques est loin d'être encore résolu. Comme les auteurs qui l'ont déjà étudié, nous ne pouvons que le poser, sans pouvoir le résoudre et même sans y apporter de renseignements complémentaires plus précis que ceux déjà fournis. La pathogénie du lupus restera donc obscure aussi longtemps que l'on ne sera pas arrivé à reproduire expérimentalement sur l'animal cette affection bien spéciale qui diffère tant des autres formes de la tuberculose cutanée.

CONCLUSION

1) Dans cette étude portant sur 82 lupus, nous avons pu isoler 56 souches de bacilles tuberculeux, soit une proportion de 70 % de cas positifs et de 30 % de cas négatifs, encore tenons-nous compte dans ce nombre de 2 cas où les animaux réagissant déjà à la tuberculine, ont dû être sacrifiés avant que la souche puisse être isolée, du fait des événements de Juin 1940.

Pour isoler le bacille tuberculeux à partir d'un foyer lupique, l'inoculation au cobaye (en ayant soin de suivre régulièrement les réactions allergiques des animaux en expériences), se montre bien préférable à l'ensemencement direct sur milieu de culture.

2) Parmi ces bacilles isolés, nous avons identifié 52 souches humaines dont une humaine dysgonique, soit 91,25 % et 4 souches bovines, soit une proportion de 7 %, proportion très inférieure à celle trouvée par les auteurs Anglais, Allemands et Danois, mais qui est du même ordre de grandeur que celle trouvée par les auteurs Français, montrant ainsi le rôle peu important joué par les bacilles bovins dans la tuberculose humaine en France.

3) Quoique peu important, ce pourcentage de souche bovine dans le lupus est supérieur à celui trouvé dans les autres formes de tuberculose, où il n'excède pas 2 %.

Aucune des causes envisagées comme pouvant expliquer cette étiologie plus fréquente : jeune âge des malades, vie à la campagne, contamination par le bétail ou le lait cru, n'apparaissent comme évidentes dans nos observations.

Nous ne trouvons aucune différence anatomoclinique entre les lupus dus aux bacilles bovins et ceux dus aux bacilles humains. Le bacille bovin est aussi grave et donne lieu à des manifestations cliniques aussi sévères que le bacille humain.

4) Dans 43 cas, nous avons titré la virulence des souches isolées. Nous avons trouvé 23,25 % de souches de virulence normale, 34,9 % de souches atténuées et 42,5 % de souches très atténuées, presque avirulentes.

Cette forte proportion de souches atténuées est spéciale au lupus, qui occupe ainsi une place à part dans le domaine de la pathologie tuberculeuse. Ce sont surtout les souches humaines qui sont atténuées, 29 sur 36, soit 80 %, alors que nous ne trouvons qu'une souche bovine sur 4, soit 25 %.

Nous n'avons constaté aucune relation entre l'atténuation de la virulence, l'allure clinique et la gravité de l'évolution du lupus. La gravité d'évolution du lupus sera plutôt attribuée au peu de résistance de la peau qu'au bacille lui-même.

De même, l'âge des malades, la durée d'évolution de la maladie, c'est-à-dire l'âge de la maladie et le temps de présence du bacille dans la peau, ne semblent avoir aucune influence sur le degré d'atténuation du bacille tuberculeux.

L'atténuation de la virulence est probablement due à une résistance spéciale individuelle de la peau du malade. Ce rôle de la peau comme facteur d'atténuation n'est pas élucidé, il reste encore purement dans le domaine des hypothèses, ne pouvant, jusqu'à présent, être démontré expérimentalement.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSEN. — Archiv. für Dermat, t. CXXIX, 1921, pp. 26-63.
- BOQUET (A.). — Ann. de l'Institut Pasteur, 1935, t. 35, p. 8.
Ibidem, 1938, t. 61, p. 479. *Ibidem*, 1933, t. 63, p. 531.
- BRUNET. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1912, t. 26, p. 868.
Ibidem, 1915, t. 29, p. 221.
- BRETON (A.) et CRAMPON (P.). — *Echo Médical du Nord*, t. 3, N° 6, 31 mars 1938, p. 158.
- BLOCH (F.) et DUCOURTIOUX. (M.) — Ann. de l'Institut Pasteur, 1937, t. 58, p. 652. *Ibidem*, 1940, t. 65, p. 67.
— *C. R. Soc. de Biologie*, 1938, t. 129, N° 31, p. 736.
Ibidem, 1939, t. 130, N° 1, p. 34.
- DAMBOLT (N.) et BRANDT (A.). — Acta. Dermat. Venerol., t. 20, 1939, N° 5, p. 545.
- FÖNSS. — Archiv. für Dermat. und Syph., 1920, t. 128, p. 197.
- FUNK (C. F.). — Archiv. für Dermat. und Syph., 1936, t. 176, N° 3 et 4, pp. 269 et 333.
- GERNEZ. — Rapport au IX^e Congrès National de la Tuberculose. Lille, 1939.
- GERNEZ, CRAMPON (P.) et BRETON (A.). — *C. R. Soc. de Biologie*, 1938, t. 128, p. 207. *Ibidem*, 1938, t. 129, p. 574.
- GERVOIS. — Thèse, Lille, 1937.
- GOSIO. — VII^e Congrès International contre la Tuberculose, Rome, 1912.

- GOUGEROT. — IX^e Congrès International de Dermatologie. Budapest, 1935.
— *Gazette des Hôpitaux*, 1912, N^o 11 et 14, p. 141-183.
- GRIFFITH (S. A.). — *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1914, t. 18, f. 4, p. 591. *Ibidem*, 1919, t. 23, p. 129.
— *Tubercle*, 1924, t. V, N^o 12, p. 569.
— *Lancet*, 1924. Vol. 206, p. 865.
— *Zeitschr für Tuberk*, 1932, t. 64, p. 108.
- HÄMEL. — *Med. Klin. I*, 1937, p. 328.
- HOLLAND. — *Acta dermat. venerolog.*, t. V, 1924, p. 357.
- JENSEN (K. A.) et FRIMODT MÜLLER. — *Acta Tuberculosea Scandinavica*, t. VIII, 1934, N^o 3. *Ibidem*, t. X, 1936, N^o 1, p. 83. *Ibidem*, t. XI, 1937.
- KAMIENSKI (J.). — *Tubercle*, t. 21, octobre 1939, p. 17.
- KIRCHNER. — *Zeitsch. für Hygien.*, t. 98, 1922, f. 447.
- KRIEKEN (J. A. Van). — *Archiv. für Dermat. und Syph.*, t. 175, 15 mai 1937, p. 662.
- LANGE (Bruno). — *Zeitsch. für Hygien.*, t. 119, N^o 2, janvier 1937, p. 166.
— *Zeitsch für Tub.*, t. 57, 1930, p. 129.
— *The British Medical Journal*, 10 sept. 1932, p. 503.
— VII^e Congrès International de Dermatologie. Budapest, 1935.
- LEDERMANN. — *Med. Klin.*, 1932, I, p. 51.
— *Beitr. Klin. Tuberk.*, t. 75, 1930, p. 378.
- NICOLAU et BLUMENTAL. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1932, p. 497.
- PRICE. — *The American Review for Tuberculosis*, t. XXV, N^o 3, mars 1932, p. 383.
- ROTHE et BIEROTTE. — *Deutsche Med. Woch.*, 1912, t. 38, p. 1631.
— *Veroff., Koch Stiftg.*, t. I, 1912, N^o 8 et 13, p. 87.

- RABINOWITSCH (Lydia). — Zeitschr für Tuberk., t. 36, 1922, N° 7.
- RAPPOPORT (J. R. L.). — Annales de l'Institut d'Actinologie, t. I, 1936-37, N° 1, octobre 1936, p. 1.
- SAENZ et COSTIL (L.). — Diagnostic bactériologique de la tuberculose, 1937, Masson et Cie.
- SAENZ (A.), BROCARD (H.) et CANETTI (G.). — C. R. Société de Biologie, t. CXXIX, 1938, p. 201.
- SAENZ (A.), URQUIJO (C. A.) et CANETTI (G.). — C. R. Société de Biologie, t. CXXXI, p. 971.
- SAENZ (A.), CANETTI (G.) et DELZANT (O.). — C. R. Société de Biologie, t. CXXXI, 1939, p. 1145.
- SAENZ (A.) et MOREL FATIO (D.). — Soc. de Biologie, 1939, t. CXXX, p. 624.
- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — C. R. Société de Biologie, t. CXXX, 1939, p. 1526.
- C. R. Société de Biologie, t. CXXXII, 1939, p. 409.
 - C. R. Société de Biologie, t. CXXXIII, 1940, p. 33.
 - Paris Médical, 3-10 février 1940.
- SAENZ (A.). — Paris Médical, 24 juin 1939.
- *Revue de la Tuberculose*, 5° série, t. 5, N° 9, 1939-1940, p. 1030.
 - *Revue d'Immunologie*, novembre 1939, N° 6, p. 491.
- SAVAGE. — British Medical Journal, 1933, 18 novembre 1933, p. 905.
- SABURO SATO. — The Tokohu Journal of Experimental Medecine, t. XXV, 31 mars 1935, p. 476.
- STURZ (K.). — Archiv. für Dermat. und Syphil., t. 169, 1933, p. 222.
- WICHMANN. — Dermat. Wochensch., t. 79, 1924, N° 27, p. 773.

WANG. — The Journal of Pathology and Bacteriology, t. XXI, 1916, p. 14.

WORINGER. — VII^e Congrès International Dermatologie, Budapest, 1935.

YAMAZAKI. — Jap. Journal Dermat. and Urol., t. 38, N° 3, septembre 1935, p. 64. *Ibidem*, t. 39, N° 4, avril 1936, p. 76. *Ibidem*, t. 43, N° 4, avril 1938, p. 96.

ZIELER. — Med. Klin. 29, 26 mai 1933, p. 734.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
GILBERT GIDEL.

Vu : LE PRÉSIDENT
DE LA THÈSE,
GOUGEROT.

Vu : LE DOYEN,
A. BAUDOUIN.

TABLE DES MATIERES

HISTORIQUE	17
------------------	----

PREMIERE PARTIE

ISOLEMENT DES SOUCHES LUPIQUES

Généralités	31
CHAPITRE PREMIER. — <i>Méthodes d'isolement</i>	35
I. — Ensemencement	36
II. — Inoculation	38
CHAPITRE II. — <i>Identification des germes</i>	55

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA VIRULENCE DES SOUCHES LUPIQUES ISOLEES

A. — Généralités	81
B. — Technique employée	87

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES LUPUS EXAMINES

CHAPITRE PREMIER. — <i>Relation entre l'aspect clinique et le type de bacille tuberculeux</i>	115
CHAPITRE II. — <i>Relation entre l'aspect clinique et la virulence du bacille tuberculeux</i>	137
CONCLUSIONS	149

ACHEVÉ D'IMPRIMER LE 2 MARS
1942 SUR LES PRESSES
DE L'IMPRIMERIE JEHAN
GAILLON - (EURE)

